

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor : Herr Prof. Dr. med. P. Falkai

**Der Einfluss genetischer Polymorphismen in den MAGI-Genen 1-3 auf
kognitive Phänotypen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Regina Rausch

aus
Burghausen

2014

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ortrud Steinlein

Mitbetreuung: Dr. rer. biol. hum. I. Giegling

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser,
FACR,FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2014

Gewidmet meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 ZUSAMMENFASSUNG.....	1
2 EINLEITUNG.....	3
2.1 Intelligenz und Kognition.....	3
2.1.1 Definition.....	3
2.1.2 Strukturmodelle der Intelligenz	4
2.1.3 Diagnostik der Intelligenz.....	7
2.2 Genetik und Kognition	9
2.2.1 Einflussfaktoren auf Kognition und Intelligenz	9
2.2.2 Zwillingsstudien	11
2.2.3 Adoptionsstudien	12
2.2.4 Molekulargenetik.....	14
2.2.4.1 Kopplungsstudien.....	14
2.2.4.2 Assoziationsstudien.....	15
2.2.4.3 Kandidatengene und Neurotransmittersysteme in Assoziationsstudien	16
2.2.4.4 Genomweite Assoziationsstudien.....	18
2.2.4.5 Kognition und Zell-Zell-Verbindungen	20
2.3 Zell-Zell-Verbindungen (<i>Junctions</i>).....	21
2.3.1 Aufbau und Funktion.....	21
2.4 Die MAGUKs	22
2.4.1 MAGI-1	27
2.4.2 MAGI-2	28
2.4.3 MAGI-3	29
2.5 Die MAGIs und Kognition.....	30
2.5.1 MAGI-1 und AMPAR	31
2.5.2 MAGI-1 (S-SCAM) und RIA-, AVA- und AVD-Interneuronen	32
2.5.3 MAGI-1 (S-SCAM) und β -Catenin	34
2.5.4 MAGI-1 (S-SCAM) und Neuroligine.....	35
2.5.5 MAGI-2 und die synaptische Plastizität.....	36
2.5.6 MAGI-2 und Ubiquitinierungsprozesse	36
2.5.7 MAGI-2 und kognitive Leistungen	38
2.5.8 MAGIs und ERBB4.....	39

2.5.9	Assoziation von CNVs in MAGI-Genen mit psychiatrischen Erkrankungen.....	40
2.5.10	Überblick der an psychiatrischen Erkrankungen beteiligten Interaktionspartner.....	42
3	FRAGESTELLUNG.....	45
4	MATERIAL UND METHODEN	46
4.1	Studiendesign	46
4.1.1	Vorbedingungen der Studiendurchführung	46
4.2	Studienteilnehmer	46
4.2.1	Telefonscreening.....	47
4.2.2	Anamnese, Teil 1	47
4.3	Klinisches Interview	48
4.3.1	Körperliche Untersuchung.....	48
4.3.2	Mini-Mental-State-Test (MMST)	48
4.3.3	Strukturiertes klinisches Interview I und II (SKID I und II)	49
4.3.4	Family History Assessment Module (FHAM)	50
4.3.5	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)	50
4.3.6	Wortschatztest (WST)	51
4.3.7	Anamnese, Teil 2	51
4.3.8	Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R).....	52
4.3.8.1	Der Verbalteil	53
4.3.8.2	Der Handlungsteil	56
4.3.8.3	Testauswertung.....	58
4.4	Labormethoden.....	59
4.4.1	DNA-Extraktion	60
4.4.2	Bestimmung der DNA-Konzentration	61
4.4.3	Genotypisierung.....	64
4.4.3.1	Ablauf.....	64
4.4.3.2	Ablauf der konventionellen PCR (<i>Multiplex SNP Capture</i> Reaktion)	66
4.4.3.3	Dephosphorylierung	67
4.4.3.4	Primerextensionsreaktion/iPLEX-Reaktion	68
4.4.3.5	Messung im Massenspektrometer	69
4.5	Statistische Auswertung	70

5	ERGEBNISSE	71
5.1	Analyse der Polymorphismen rs9880851, rs2868865 und rs1230661 der MAGI-Gene 1-3.....	71
5.1.1	Genotyp- und Allelverteilung der SNPs rs9880851, rs2868865 und rs1230661	72
5.1.2	Assoziation der Polymorphismen rs9880851, rs2868865 und rs1230661 zu Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie zu den HAWIE-R-Untertests ...	72
5.1.2.1	rs9880851 im MAGI-1-Gen.....	73
5.1.2.1.1	<i>Genotypverteilung.....</i>	73
5.1.2.1.2	<i>Allelverteilung rs9880851.....</i>	75
5.1.2.2	rs2868865 im MAGI-2-Gen.....	77
5.1.2.2.1	<i>Genotypverteilung.....</i>	77
5.1.2.2.2	<i>Allelverteilung rs2868865.....</i>	78
5.1.2.3	rs1230661 im MAGI-3-Gen.....	80
5.1.2.3.1	<i>Genotypverteilung.....</i>	80
5.1.2.3.2	<i>Allelverteilung rs1230661.....</i>	81
6	DISKUSSION.....	83
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	83
6.2	Diskussion der Methoden.....	84
6.2.1	Ethnische Herkunft	84
6.2.2	Rekrutierung und Ausschlusskriterien.....	86
6.2.3	Methodik.....	87
6.3	Diskussion der Ergebnisse	88
6.3.1	MAGI-3	90
6.3.2	MAGI-2	91
6.3.3	MAGI-1	93
6.4	Ausblick	96
7	ABKÜRZUNGEN UND FACHBEGRIFFE	98
8	LITERATURVERZEICHNIS	103
9	DANKSAGUNG	121
10	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

1 Zusammenfassung

Die kognitiven Fähigkeiten des Menschen sind individuell sehr variabel und werden sowohl durch genetische als auch durch umweltbedingte Aspekte beeinflusst. Diese Feststellung konnte durch zahlreiche Studien bestätigt werden. Vor allem Assoziationsstudien, die einen Zusammenhang zwischen natürlich auftretenden Variationen im Gen, die als SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) bezeichnet werden, und kognitiven Leistungen, gemessen beispielsweise mit Intelligenztests, untersuchen, sind dazu geeignet, den genetischen Aspekt spezifischer aufzuklären.

Die Familie der MAGI (*Membrane Associated Guanylatkinase Inverted*)-Gene wurden v. a. in Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen wie Alzheimer, Autismus und Schizophrenie untersucht, bei denen die kognitive Leistungsfähigkeit der Betroffenen stark eingeschränkt ist. Ein Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten eines Individuums ist somit denkbar. Dieser Verdacht entsteht dadurch, dass alle drei MAGI-Gene für Proteine kodieren, die in der Lage sind, mit diversen Interaktionspartnern in Verbindung zu treten, die die bereits erwähnten Erkrankungen mitverursachen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die SNPs rs9880851, rs2868865 und rs1230661 der MAGI-Gene 1-3 hinsichtlich einer Assoziation mit Kognition bzw. insbesondere Intelligenz genauer zu analysieren. Dazu wurden 1229 neurologisch und psychiatrisch unauffällige, volljährige Probanden aus dem Großraum München in die Studie miteinbezogen. Die genomische DNA aller Studienteilnehmer wurde mittels iPLEX-Verfahren mit anschließender Analyse im MALDI-TOF-Massenspektrometer genotypisiert. Weiterhin wurden die Testpersonen einem Intelligenztest, dem HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, revidierte Fassung) unterzogen und somit auf ihre kognitiven Fähigkeiten geprüft.

Anhand der Auswertung konnten zum Teil statistisch signifikante Effekte bei der Genotypanalyse hinsichtlich einer Assoziation zwischen dem Polymorphismus rs9880851 im MAGI-1-Gen und einem Subtest des Verbalteils (Zahlennachsprechen) und einem Untertest des Handlungsteils (Mosaiktest) identifiziert werden. Gemäß der Allelanalyse konnten beim Zahlennachsprechen und Zahlensymboltest ebenfalls signifikante Werte

sowie ein Trend bei dem Mosaiktest des Handlungsabschnitts nachgewiesen werden. Zudem trat ein Haupteffekt des Polymorphismus auf.

Die T-Allel-Träger schnitten in den Subtests etwas besser ab als die C-Allel-Träger. Aufgrund dieser Umstände ist anzunehmen, dass eine Verbindung zwischen dem genannten Polymorphismus und bestimmten Bereichen der Intelligenz existiert.

Im Gegensatz dazu konnten für die anderen beiden Polymorphismen rs2868865 in MAGI-2 und rs1230661 in MAGI-3 weder bei der Genotypanalyse noch bei der Allelauswertung Anhaltspunkte für Assoziationen zum HAWIE-R ermittelt werden.

Da es auf diesem Gebiet noch keine vergleichbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse gibt, müssen die hier gewonnen Ergebnisse und Aussagen kritisch betrachtet werden und bedürfen einer Replikation. Dennoch kann das Resultat dieser Arbeit als Ansatz für zukünftige Forschungsarbeiten hinsichtlich der Polymorphismen der MAGI-Gene gewertet werden und damit einen weiteren Beitrag zum Verständnis der Funktionsweise kognitiver Parameter leisten.

2 Einleitung

2.1 Intelligenz und Kognition

2.1.1 Definition

Der Begriff „Intelligenz“ lässt sich etymologisch vom Lateinischen „intelligentia“ (Einsicht, Erkenntnisvermögen) bzw. „intellegere“ (einsehen, verstehen) ableiten (Löffler 2000).

Obwohl seit über einem Jahrhundert das hypothetische Konstrukt Intelligenz mithilfe diverser Messinstrumente erforscht wird, gibt es bis zum heutigen Tage keine eindeutige Definition. Der Grund dafür liegt u.a. darin, dass Intelligenz zum einen zwar mit verschiedenen Testmethoden gemessen werden kann, aber dennoch insgesamt schwer zu definieren ist. Der amerikanische Psychologe E. Boring nahm daher an, dass Intelligenz das ist, was Intelligenztests messen (Boring 1923).

Im Laufe des 20. Jahrhunderts sind viele, unterschiedliche Interpretationen für Intelligenz entstanden. Nach Gottfredson ist Intelligenz als ein allgemeines geistiges Vermögen anzusehen, das Fähigkeiten des schlussfolgernden, abstrakten sowie Problem lösenden Denkens, das Verstehen, Auffassen komplexer Zusammenhänge und das Lernen aus Erfahrungswerten mit einbezieht (Gottfredson 1997). Demnach kann davon ausgegangen werden, dass sich der Begriff Intelligenz aus mehreren komplexen kognitiven Teilgebieten zusammensetzt (Brocke und Beauducel 2001) und von Intelligenz als einzigem Faktor nicht gesprochen werden kann (Reader et al. 2011).

Ob eine Person als intelligent bewertet wird, hängt u.a. von deren Verhalten in gewissen Situationen und deren Bewältigung ab (Binet und Simon 1905, Stern 1911). Allerdings herrscht auch bei der Beurteilung jener Verhaltensweisen Uneinigkeit. Fest steht jedoch, dass die Bewertung eines Individuums bzgl. seiner Intelligenz maßgeblich für dessen gesellschaftlichen Status von Bedeutung ist. „Was Intelligenz auch sein mag, immer trägt deren Ausmaß, das einem Individuum zugeschrieben wird, mit dazu bei, dessen Platz in der hierarchischen Struktur seiner Gruppe zu bedingen“ (Roth et al. 1972).

Kognition (lat. cognoscere: erkennen, erfahren) kann als Oberbegriff sämtlicher höherer, mentaler Begabungen bezeichnet werden, unter dem auch Intelligenz einzuordnen ist. Zu diesen geistigen Prozessen gehören Gedächtnisleistungen, Entscheidungsfähigkeit, Sprache und Sprachverständnis (Salzmann und Fusi 2010). Spearman beobachtete, dass Probanden, die in einem der Tests überdurchschnittlich gut abschnitten, auch in

anderen Testbereichen gute Ergebnisse erzielen. Diese Tatsache bezeichnete Spearman als allgemeine Intelligenz, für welche der g-Faktor stand und somit die Basis aller intellektuellen Fähigkeiten darstellte. Dieser Faktor wurde schließlich durch verschiedene s-Faktoren ergänzt, die für besondere, allerdings voneinander unabhängige Begabungen bezeichnend waren, wie zum Beispiel sprachliche Fähigkeiten und räumliche Vorstellung (Spearman 1904). Diese Theorie stellte die Grundlage für den Aufbau vieler Testmethoden dar.

2.1.2 Strukturmodelle der Intelligenz

Louis L. Thurstone und das Primärfaktorenmodell:

Dennoch wurde Spearmans' Modell von einigen Wissenschaftlern nicht angenommen. L.L. Thurstone, ein amerikanischer Psychologe hielt die Zwei-Faktoren-Analyse von Spearman für nicht korrekt und erstellte das Mehrfaktorenmodell. Diese Theorie setzt sich aus sieben gleichwertigen Primärfaktoren (*primary mental abilities*) zusammen, die er für die Basis der Intelligenz hielt. Darunter fielen Wortverständnis, Wortflüssigkeit, Rechenfertigkeit, schlussfolgerndes Denken, Auffassungsgeschwindigkeit, Merkfähigkeit und räumliches Vorstellungsvermögen (Thurstone 1938).

Raymond Cattell und die kristalline bzw. fluide Intelligenz:

Cattell, ebenfalls ein amerikanischer Psychologe, ordnete dem von Spearman erstellten g-Faktor zwei unabhängige Komponenten, die fluide Intelligenz, genannt „gf“ und die kristalline Intelligenz, als „gc“ bezeichnet, über.

Während die kristalline Intelligenz hierbei alle kognitiven Fähigkeiten, die der Mensch anhand früherer Lebenserfahrungen erworben hat darstellt, umfasst die fluide Intelligenz die Adaption an völlig neue Situationen und Lebenslagen (Cattell 1963).

Nachdem Catell festgestellt hatte, dass beide Faktoren voneinander abhängig waren, fügte er 1971 seiner Theorie einen weiteren übergeordneten Faktor, genannt *fluid intelligence-historical*, kurz gf (h), hinzu.

David Wechsler und das hierarchische Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz:

D. Wechslers Modell (Abb. 2-1), das 1964 publiziert wurde, setzt sich aus drei Ebenen zusammen und bildet die Basis für die Konstruktion des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests (HAWIE). Seiner Überzeugung nach enthält die erste Ebene die allge-

meine Intelligenz „g“ (Tewes 1994). Diese umfasst zwei Bereiche, die Verbal- und die Handlungsintelligenz, welche die zweite Ebene bilden. Beide Sparten lassen sich wiederum in mehrere spezifische Teilbereiche, entsprechend einer dritten Ebene untergliedern (Conrad 1983).

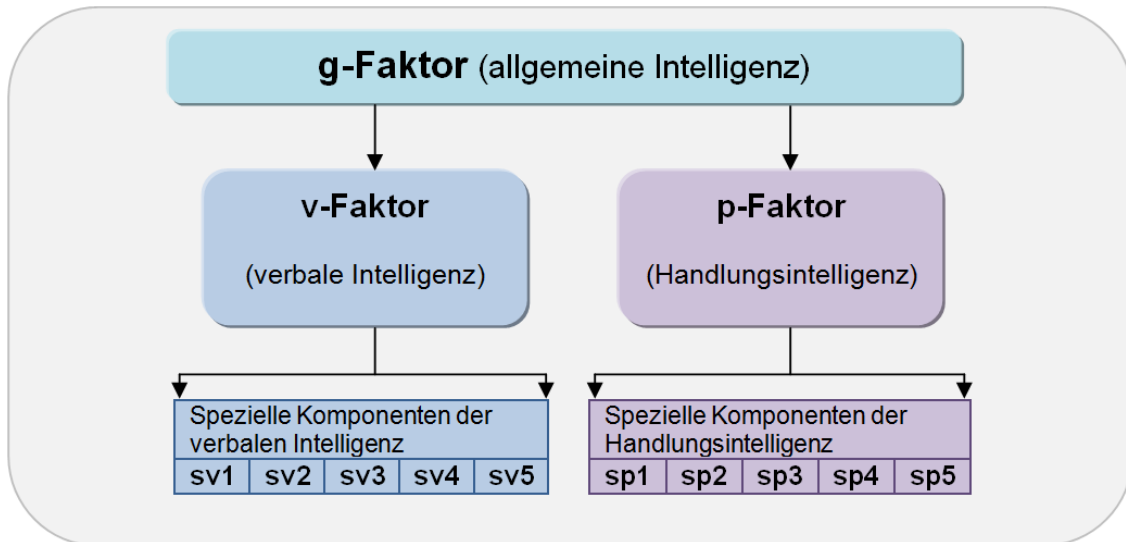


Abbildung 2-1: Intelligenzmodell adaptiert nach Wechsler (Fay und Stumpf 1999)

Philip. E. Vernon und das Mehrfaktorenmodell:

P. E. Vernon unternahm 1950 den Versuch, Spearmans Zwei-Faktoren-Modell mit einem Mehrfaktorenmodell zu verbinden. Dabei entstand ein hierarchisch angeordnetes Intelligenzmodell, bestehend aus vier Ebenen (Vernon 1950).

In die erste Ebene setzte er die allgemeine Intelligenz „g“, die in zwei Hauptgruppenfaktoren, die sogenannten *major group factors*, unterteilt ist. Diese werden als „v:ed“, *verbal-educational* und „k:m“, *spatial and motor abilities*, bezeichnet und bilden die zweite Ebene. Auf der dritten Ebene wurden diesen beiden Faktoren *minor group factors* zugeordnet, unter welche Fähigkeiten wie räumliches Vorstellungsvermögen, motorische, mathematische, literarische und linguistische Begabungen fallen. Die vierte Ebene wird von Faktoren repräsentiert, die die jeweiligen Testbereiche kennzeichnen, die *specific factors* (Vernon 1965).

Joy Paul Guilford und das „structure of intellect“-Modell:

Bei dem von J. Guilford erstellten Intelligenzmodell handelt es sich um eines der bekanntesten Modelle. Unterschieden werden drei unterschiedliche Gebiete im Prozess der Informationsverarbeitung, nämlich Denkinhalte, -vorgänge und -produkte. Die vier Variablen figural, symbolisch, semantisch und verhaltensmäßig bilden den Inhalt und sind

für die Form der Aufgabenstellung kennzeichnend. Dadurch wird ein Vorgang ausgelöst, bestehend aus fünf Operationsvariablen (Evaluation, konvergente und divergente Produktion, Gedächtnis, sowie Erkenntnisvermögen), der wiederum sechs unterschiedliche mögliche Produkte wie Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen und Implikationen entstehen lässt (Guilford 1967).

Adolf Otto Jäger und das Berliner Intelligenzstrukturmodell:

Zu den neueren Ansätzen der wissenschaftlichen Exploration von Intelligenz gehört das 1978 von A. Jäger entwickelte Berliner Intelligenzstrukturmodell, das Theorieelemente aus den Modellen von Spearman, Thurstone und Guilford enthält. Kennzeichnend ist die hierarchische, integrative und bimodale Anordnung dieser Elemente. Auch hier findet eine Gliederung der allgemeinen Intelligenz in Operations- und Inhaltsklassen statt. Dabei werden zwei Ebenen unterschieden: die Spitze bildet die allgemeine Intelligenz. Ihr untergeordnet und somit in der zweiten Ebene stehen zum einen die Modalitäten „Operationen“ wie Bearbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, Einfallsreichtum, Verarbeitungskapazität und zum anderen die Modalitäten „Inhalte“ figural-bildhaftes Denken, verbales und numerisches Denken (Jäger 1984).

Robert Sternberg und die triarchische Intelligenztheorie:

1985 wurde von R. Sternberg die triarchische Intelligenztheorie ermittelt, die besagt, dass drei Arten von Intelligenz existieren: die komponentielle, die erfahrungsbasierte und die kontextuelle Intelligenz (Sternberg 1985). Die komponentielle Intelligenz enthielt die für die Informationsverarbeitung erforderlichen Komponenten wie Wissenserwerbskomponenten, Performanzkomponenten und metakognitive Komponenten. Bei der erfahrungsbasierten Intelligenz kommt es darauf an, mithilfe von Erfahrungswerten neue Situationen zu bewältigen, indem einerseits der Umgang mit Routineaufgaben und andererseits das Zurechtkommen mit neuen Aufgaben untersucht wird. In den Bereich der kontextuellen Intelligenz fällt die Fähigkeit, bestimmte Umstände und Situationen zu identifizieren, sich diesen anzupassen und die Umwelt den Bedürfnissen entsprechend zu gestalten (Sternberg 1985).

Mike Anderson und das Modell der kognitiven Entwicklung und Intelligenz:

Das 1992 von Anderson konstruierte Strukturmodell untersucht hingegen die interindividuellen Unterschiede und die intraindividuellen Veränderungen hinsichtlich kogniti-

ver Fähigkeiten. Anderson ist der Ansicht, dass der Erwerb von Wissen während des Heranwachsens des Individuums zu einer Erweiterung der kognitiven Leistungen führt (Anderson 1992). Dieser Wissenserwerb erfolgt laut Anderson auf zwei Arten: Zum einen wird das Wissen durch den Prozess des Denkens erworben und von zwei speziellen Prozessoren generiert. Der erste davon beinhaltet Sprache und mathematische Ausdrücke (propositionales Denken), der zweite umgreift das visuelle und räumliche Denken. Die Effektivität bezüglich der genannten Prozessoren wird durch die Leistung des Verarbeitungsmechanismus bestimmt, so dass ein langsamerer Verarbeitungsmechanismus eine verminderte Intelligenz bedingt. Die zweite Art Wissen zu erwerben erfolgt über Komponenten, die unabhängig vom Verarbeitungsmechanismus arbeiten. Diese Komponenten bzw. Module sind in unterschiedlichen Gebieten vorhanden. Es werden drei Varianten dieser Module von Anderson unterschieden. Typ 1 dient der Ausführung komplexer Operationen, Typ 2a ist für den Transport von Speicherinhalten in das Langzeitgedächtnis zuständig und Typ 2b für den Automatisierungsvorgang von wiederholt auftretenden Prozessen. Anhand der zweiten Wissenserwerbsart und der Bildung neuer Module kann die Entstehung intraindividuelle Entwicklungsveränderungen erklärt werden (Weinert und Helmke 1997).

2.1.3 Diagnostik der Intelligenz

1905 wurde von Alfred Binet und Theodore Simon der erste Bericht über einen wirkamen Intelligenztest publiziert. Durch einen Aufruf des damaligen französischen Bildungs- und Erziehungsministers, der effektivere Lernmethoden für Kinder mit Entwicklungsstörungen gefordert hatte, wurde von Binet und Simon ein Einstufungstest bezüglich der Leistungsfähigkeit von Schulkindern entwickelt. Nach Ansicht der beiden Wissenschaftler musste vorher eine Unterteilung der Kinder in Gruppen stattfinden. In die eine wurden Kinder mit Lernstörungen, in die andere, gesunde Kinder eingeteilt. Hinzu kam die Berechnung des Intelligenzalters, indem die Resultate des Binet-Simon-Tests eines jeden Kindes mit dem Durchschnitt von anderen Kindern im selben Alter verglichen wurden. Dabei korrelierte das dem Lebensalter entsprechende Intelligenz-Grundalter einer Altersklasse mit der Lösung einer speziellen Anzahl von Aufgaben (Binet und Simon 1905). Somit wurde angenommen, dass das Intelligenzalter entsprechend der jeweiligen geistigen Reife entweder über oder unter dem eigentlichen Le-

bensalter liegen kann (Amelang und Bartussek 1990). Damit wurde von Binet der Grundstein für die Messung der Intelligenz gelegt (Groffman 1964).

Durch die 1916 durchgeführte Weiterentwicklung der Tests durch den Psychologen Lewis Terman, kam es schließlich zur Einführung des von Stern (1911) definierten Begriffs des Intelligenzquotienten (IQ), der als numerisches Standardmaß den Vergleich von Lebensalter mit dem Intelligenzalter ersetzte. Dabei gilt ein Wert zwischen 85 und 114 als durchschnittlich, ab 115 als überdurchschnittlich und ab 130 als hohe Intelligenz.

Formel:
$$\text{IQ} = (\text{Intelligenzalter} : \text{Lebensalter}) \times 100$$

Der entstandene Stanford-Binet-Test stellte für viele weitere das Standardmessverfahren der Intelligenz in der klinischen Psychologie und Schulberatung dar.

D. Wechslers Grundidee geht davon aus, dass es in einer Population eine normifizierte „Intelligenz-Verteilung“ gibt und diese sich somit gemäß der Gauß'schen Verteilung verhält.

1939 veröffentlichte Wechsler die *Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale* (WBIS). Hierbei wurden erstmalig verbale Untertests mit handlungsbezogenen Aufgaben kombiniert. Eine Umbenennung des Tests erfolgte 1955 in *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale* (WAIS), deren Revision erschien wiederum 1981 als *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-Revision* (WAIS-R). Eine weitere Revision erfolgte 1997 in den USA und wurde unter der Bezeichnung *Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-III* (WAIS-III) veröffentlicht (Wechsler 1997). Als Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) erschien die deutsche Version des WAIS, die 1991 revidiert wurde (HAWIE-R). Dieser Test gilt bis heute als Standardverfahren zur Messung der allgemeinen Intelligenz von Erwachsenen (Tewes 1994). 2006 wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest in seiner dritten Version nochmals neu überarbeitet und veröffentlicht (HAWIE-III). Im Vergleich zu den Vorgängermodellen sind sowohl inhaltliche als auch strukturelle Veränderungen durchgeführt worden, neben dem bereits bekannten Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ lassen sich nun auch „verbales Verständnis“, „Wahrnehmungsorganisation“, „Arbeitsgedächtnis“ und „-geschwindigkeit“ ermitteln, von denen vor allem die beiden letztgenannten Intelligenzaspekte in neueren Forschungsstudien besondere Beachtung fanden (Blöink 2006).

2.2 Genetik und Kognition

2.2.1 Einflussfaktoren auf Kognition und Intelligenz

Ebenso bedeutend wie die zuvor beschriebene Suche nach einer zutreffenden Definition von Intelligenz gilt es herauszufinden, in wieweit Intelligenz von Genen und biologischer Ausstattung abhängig ist. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die Genetik als auch Umwelteinflüsse bei der Intelligenzentwicklung von Bedeutung sind. Hinsichtlich des Ausmaßes dieser Einwirkungen herrscht jedoch noch Unklarheit (Bouchard 1998, Plomin und Spinath 2004, Deary et al. 2006).

Um nachzuvollziehen, wie groß der Einfluss bestimmter Faktoren auf den IQ ist, werden in der Berechnung der Intelligenz soziodemographische Faktoren wie Schulbildung, Erziehung, soziale Herkunft, Geschlecht und genetische Faktoren berücksichtigt. Bei der Durchführung von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien zeigte sich, dass ca. 50% der Varianz bezüglich der allgemeinen kognitiven Fähigkeiten durch die Genetik zu erklären ist (Boomsma 1993, Devlin et al. 1997, McClearn et al. 1997, Plomin et al. 1999). Zudem muss der sich im Laufe des Lebens verändernde Einfluss der Heritabilität auf die Kognition zur Kenntnis genommen werden. Bezüglich der Heritabilität des g-Faktors (allgemeine Intelligenz) konnte ein nahezu linearer Anstieg von der Kindheit (20%) über das Erwachsenenalter (40%) bis in das Seniorenalter (60%) eruiert werden (McClearn et al. 1997). Anhand diverser Zwillingsstudien und Studien von nicht verwandten Individuen konnte nachgewiesen werden, dass Umweltfaktoren im Kindesalter stärkere Auswirkungen auf den IQ haben als im Erwachsenenalter (Bouchard 1998). Gründe für den sich verringernden Einfluss der Umweltfaktoren und den mit zunehmendem Alter steigenden Einfluss der Erbllichkeit könnten kleine genetische Effekte sein, welche im frühen Leben in Erscheinung treten und im Laufe der Entwicklung immer mehr an Bedeutung gewinnen, so dass sich deren Auswirkungen schließlich immer stärker im Phänotyp zeigen. Plomin und Craig sind diesbezüglich der Auffassung, dass intellektuelle Aspekte bei Kindern und Jugendlichen in erster Linie durch Eltern und Lehrer geprägt werden, während der Erwachsene diese kognitiven Aspekte deutlich individueller lenkt (Plomin und Craig 2001). Dies bedeutet, dass es mit zunehmendem Alter zu einer immer stärker werdenden Beeinflussung des Genotyps durch den Phänotyp kommt (Gray und Thompson 2004, Toga und Thompson 2005), bedingt durch eine Abnahme des Einflusses der „ungeteilten“ Umwelt (Bouchard 1998). In der Kindheit wird der Einfluss diverser Faktoren von Plomin und dessen Kollegen als „geteilte Um-

welt“ bezeichnet. Dies bedeutet, dass Kinder, die in derselben Familie aufwachsen, in gleicher Art und Weise beeinflusst werden (Plomin et al. 1999). Dennoch werden verschiedene kognitive Fähigkeiten von Geschwistern durch die ungeteilte Umwelt, d.h. durch unterschiedliche Freunde, Lehrer, Freizeitaktivitäten etc. verstärkt und prägen sie daher auch in unterschiedlichem Maße (Plomin et al. 1999). Gemäß einer Studie aus Norwegen wird durch Widerlegung der Ansicht, dass die Familie für die darin aufwachsenden Kinder eine geteilte Umwelt darstellt, aufgezeigt, dass jedes Kind einer Familie diese auf andere Art erfährt und erlebt: Mit 334000 Brüderpaaren als Testpersonen konnte festgestellt werden, dass die Ältesten nach Abschluss des Kindesalters einen Intelligenz-Vorsprung im Vergleich zu deren jüngeren Geschwistern aufwiesen, was wahrscheinlich auf deren Rolle als Erklärende zurückgeführt werden kann (Sundet et al. 2008). Zudem konnten Turkheimer und Kollegen (2003) nachweisen, dass der Einfluss der Umwelt auf die Intelligenzentwicklung während der Kindheit auch mit dem sozialen Status der Familie in Zusammenhang steht. Dabei war die Umwelteinwirkung auf den Intelligenzquotienten in Familien mit sehr niedrigem Sozialstatus 4 Mal stärker, als in Familien, die sozioökonomisch höher eingestuft sind. Somit wurde vermutet, dass sich der Einfluss durch Umweltfaktoren in Familien der ersten Kategorie durchsetzt, während in der zweiten der genetische Einfluss prägend ist. Auch medizinisch lassen sich Aussagen und Daten hinsichtlich der Intelligenz eines Individuums ermitteln. So wurde mittels MRT (Magnetresonanztomographie) eine signifikante Korrelation zwischen Hirnvolumen und dem IQ festgestellt (Toga und Thompson 2005). Zwischen dem g-Faktor, dessen Erbllichkeit zwischen 0,40 und 0,80 liegt, (McClearn et al. 1997, Bouchard 1998, Plomin und Spinath 2004, Deary et al. 2006), bzw. dem IQ und dem Volumen der frontalen grauen Substanz, die besonders durch genetische Aspekte bestimmt ist, ließ sich ein bedeutender Zusammenhang nachweisen (Thompson et al. 2001). Daher scheint es, dass nicht nur das Gehirnvolumen an sich, sondern vor allem die Verteilung der grauen Substanz die Intelligenz beeinflusst (Posthuma et al. 2002). Hierbei zeigte sich, dass die sprachliche Intelligenz bei Frauen und bei rechtshändigen Männern mit dem Gehirnvolumen korreliert (Witelson et al. 2005). Zudem wurde bei Frauen eine Beziehung zwischen Gehirngröße und der Fähigkeit zur räumlichen Vorstellungskraft festgestellt, was bei den männlichen Probanden nicht zutraf (Witelson et al. 2005). Das Vermögen des Arbeitsgedächtnisses, das dafür verantwortlich ist, verschiedene Einzelheiten von Informationen für kurze Zeit zu speichern, während diese oder andere verarbeitet werden, steht ebenfalls unter genetischem Einfluss (Baddeley

1987). Zudem ist das Arbeitsgedächtnis eng mit der fluiden Intelligenz verbunden (Engle et al. 1999). Es ist somit feststellbar, dass die Intelligenz eines Menschen sowohl durch Einflüsse der Umwelt, als auch durch genetische Faktoren in bedeutender Weise geprägt wird. Diverse Zwillings- und Adoptionsstudien tragen dazu bei, diese Tatsache zu belegen.

2.2.2 Zwillingsstudien

Innerhalb von Zwillingsstudien werden sowohl monozygote als auch dizygote Zwillingsgeschwister untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass zweieiige Zwillinge nahezu 50 Prozent, eineiige Zwillingsgeschwister zu ca. 100 Prozent hinsichtlich ihrer Erbanlagen identisch sind, lassen sich durch Untersuchungen an einiigen Zwillingen, die in unterschiedlichen Familien bzw. getrennt aufgewachsen sind, im Vergleich gute Rückschlüsse darauf ziehen, welche ihrer Eigenschaften angeboren bzw. erlernt wurden (Plomin et al. 1999). 1875 kam Francis Galton durch geneologisch-statistische Analysen zu dem Schluss, dass für geistige Begabung und Intelligenz die genetischen Aspekte im Vergleich zu Umwelteinflüssen von größerer Wichtigkeit seien. Galton war auch der Erste, der empirische Methoden hinsichtlich der Heredität geistiger Eigenschaften, besonders in Bezug auf Hochbegabung anwandte: „*Hereditary Genius*“, sein bekanntestes Werk aus dem Jahre 1869 kann als erster wichtiger Ansatz auf dem Gebiet der Verhaltensgenetik angesehen werden (von Rosenstiel 1992). Anhand der auf Seite 12 folgenden Tabelle 2-1 ist gemäß der Werte Plomins' ersichtlich, dass die allgemeine Intelligenz monozygoter Zwillinge mit $r = 0,72$ korreliert.

Wenn diese darüber hinaus unter denselben Umwelteinflüssen aufwachsen, kommt es zu einer Erhöhung auf $r = 0,86$. Bei dizygoten Zwillingsgeschwistern ergibt sich bei geteilter Umwelt ein Wert von 0,60. Bei einem Vergleich der Variabilität dieser Testergebnisse, stellt sich eine Erblichkeitsschätzung von 0,52 dar (Bouchard et al. 1990).

Tabelle 2-1: Intelligenzquotient und genetische Verwandtschaft nach Plomin (Plomin et al. 1999)

	genetische Verwandtschaft in %	geteilte Umgebung	Korrelation der IQ-Werte
Zwillinge	ca. 100 (monozygot)	ja	0,86
		nein	0,72
	ca. 50 (dizygot)	ja	0,60
Geschwister	ca. 50	ja	0,47
		nein	0,24
	keine (adoptiert)	ja	0,32
Eltern/Kind	ca. 50	ja	0,42
		nein	0,24
	keine (adoptiert)	ja	0,19

In neueren Studien wird verstärkt die erbliche Komponente berücksichtigt:

Zum Beispiel zeigt eine Zwillingsstudie in Großbritannien einen erheblichen Einfluss der Erbanlagen auf individuelle Unterschiede hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten. Innerhalb dieser Untersuchung sollten Lehrer die Leistungen mono- und dizygoter Zwillinge in den Schulfächern Mathematik und Englisch bewerten. Das Resultat zeigte, dass sich bei der Beurteilung der Leistung eineiiger Zwillinge eine fast doppelt so große Übereinstimmung herausstellte wie bei den zweieiigen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Genetik Schulleistungen und somit auch kognitive Fähigkeiten erheblich beeinflusst (Walker et al. 2004).

Eine weitere Zwillingsstudie, die sich mit leichten kognitiven Störungen befasst, konnte bei eineiigen Zwillingspaaren hinsichtlich der genannten Störungen eine Konkordanz von 74 Prozent ermitteln. Auch hier wird die These bezüglich des Einflusses der Genetik auf die Kognition unterstützt (Spinath et al. 2004).

2.2.3 Adoptionsstudien

Mithilfe von Adoptionsstudien lassen sich genetische und umweltbedingte Einflüsse voneinander getrennt untersuchen, da adoptierte Kinder zwar genetisch ihren leiblichen Eltern gleichen, aber in einer anderen Umwelt aufwachsen.

Deutlich wird der Einfluss der Umwelt auf den IQ dadurch, dass Kinder biologischer Eltern mit unterdurchschnittlichem IQ einen erhöhten IQ-Wert aufweisen, wenn sie von

Adoptiveltern mit überdurchschnittlicher Intelligenz erzogen werden (Plomin et al. 1999).

Die Korrelation hinsichtlich der allgemeinen Intelligenz von Kindern, die durch eine Adoption getrennt wurden und deren leiblichen Eltern, liegt nach Ergebnissen einer Studie durchgeführt von Plomin und Kollegen bei 0,24. Dasselbe Resultat zeigt sich bei genetisch verwandten, jedoch separat voneinander aufwachsenden Geschwistern. Teilen sich diese Geschwister dieselbe Umwelt und wachsen in der gleichen Familie auf, erhöht sich der Wert auf 0,47. Bei adoptierten, also genetisch nicht verwandten Geschwister, lässt sich feststellen, dass ihre IQ-Werte mit $r = 0,32$ korrelieren (siehe Tabelle 2-2). Dies unterstreicht die Annahme, dass ca. ein Drittel der Gesamtvarianz durch Aspekte der geteilten Umwelt erklärt werden kann (Plomin et al. 1999). Die Resultate der Zwillings- und Adoptionsstudien zeigen unterschiedliche Korrelationen der Einflussnahme der Umweltbedingungen, indem eine geteilte Umwelt in einer Familie, gleich welcher Verwandtschaftsart, die Korrelation bezüglich des IQs steigert (Tab. 2-2).

Tabelle 2-2: Genetische Verwandtschaft/Korrelation IQ (Zimbardo und Gerrig 2004).

Eltern/Kind, adoptiert	~ 0,3
Geschwister adoptiert	~ 0,32
Eltern/Kind, getrennt aufgewachsen	~ 0,23
Geschwister, getrennt aufgewachsen	~ 0,23
Zweieiige Zwillinge, getrennt aufgewachsen	~ 0,33
Eltern/Kind zusammen aufgewachsen	~ 0,41
Geschwister, zusammen aufgewachsen	~ 0,45
Zweieiige Zwillinge, zusammen aufgewachsen	~ 0,6
Eineiige Zwillinge, getrennt aufgewachsen	~ 0,7
Eineiige Zwillinge, zusammen aufgewachsen	~ 0,85

Eine geteilte familiäre Umgebung erhöht die Korrelation bezüglich der Intelligenz; je näher die genetische Verwandtschaft, umso höher ist die Korrelation hinsichtlich der Intelligenz.

Die größte Übereinstimmung findet sich bei gemeinsam aufwachsenden, homozygoten Zwillingen. Die Korrelation vermindert sich, je geringer die genetische Verwandtschaft ist. Daraus wird ersichtlich, dass die Intelligenz signifikant von genetischen Gegebenheiten gesteuert wird und begründet eine forcierte Exploration bestimmter Gene, die für die allgemeine Intelligenz von großer Bedeutung sein könnten.

2.2.4 Molekulargenetik

Untersuchungen hinsichtlich der Molekulargenetik dienen dazu, genetische Variationen zu ermitteln, die mit kognitiven Leistungen in Verbindung stehen. Von Bedeutung ist hierbei die genetische Heterogenität bzw. Variabilität, die beispielsweise in Form von einzelnen Nukleotid-Polymorphismen auftritt. Nur 0,1% der genomischen DNA (entspricht 3 Millionen Basenpaaren, bp) wird für die genetische Variabilität, inklusive der kognitiven Leistungen, verantwortlich gemacht (Plomin und Craig 2001). Das heißt, dass 99,9 % der DNA bei allen Menschen identisch ist. Anhand des „*Human Genome Projects*“ konnten viele Polymorphismen gefunden werden, wobei es sich bei dem am häufigsten anzutreffenden Typus um den „*Single Nucleotide Polymorphism*“, kurz „SNP“ bezeichnet, handelt. Der Großteil davon wurde in Introns und in Desoxyribonukleinsäure- (DNA-)Regionen entdeckt, die nicht in „*messenger*“-(Boten-) Ribonukleinsäure (mRNA) transkribiert werden (Plomin et al. 1999).

Ein SNP ist eine Genom-Variation, die durch Austausch einer einzelnen Base an einer bestimmten Stelle im Genom zustande kommt und die bei mehr als 1 % der Bevölkerung nachweisbar ist. Im menschlichen Genom ist im Durchschnitt alle 1000bp ein SNP anzutreffen. Die SNPs, die in den nicht-kodierenden Regionen anzutreffen sind, stellen hierbei wichtige Marker für genetische Untersuchungen dar. In kodierenden Regionen können SNPs Veränderungen in Struktur und Funktion von Proteinen bewirken, indem ein entsprechender Basenaustausch einen Aminosäureaustausch hervorruft. Somit können sie auch für das Auftreten von Krankheiten verantwortlich sein (Kim und Misra 2007).

Um die Gene zu identifizieren, die mit gewissen Verhaltensweisen assoziiert sind, existieren zwei molekulargenetische Methoden, die sich bei der Untersuchung von Suszeptibilitätsgenen ergänzen. Bei diesen Methoden handelt es sich zum einen um Kopplungs- (*Linkage*-) und zum anderen um Assoziationsstudien.

2.2.4.1 Kopplungsstudien

Die Kopplungs- (*Linkage*-)Studien dienen dazu, mittels Familienstammbaum herauszufinden, ob ein spezieller Phänotyp überzufällig oft mit einem genetischen Marker (Sequenzvariationen der genomischen DNA) mit bekannter chromosomaler Position, vererbt wird. Untersucht wird die Abhängigkeit des Auftretens eines Merkmals von einem DNA-Marker (Plomin et al. 1999).

Einer der ersten genomweiten Kopplungsstudien zur Intelligenz unternahmen Posthuma und Kollegen (2005). Innerhalb dieser *Linkage*-Studie fand eine Analyse von 634 gesunden Geschwisterpaaren aus Holland und Australien statt. Diese wurden, um chromosomale, mit Variationen des IQ assoziierte Gebiete ausfindig zu machen, in einem genomweiten *Linkage*-Scan genotypisiert und einem Intelligenztest unterzogen. Hierbei waren zwei Regionen signifikant: die erste war 2q24.1- 2q31.1 und wies einen Einfluss bezüglich des Handlungs-IQs auf, während die zweite 6p22.3 in Verbindung zum Verbal- und Gesamt-IQ stand. Bei kognitiven Behinderungen wie beispielsweise Autismus (2q21-33), Leseschwäche und Leseunfähigkeit (6p22.3-21.31) konnten mit den genannten Regionen überlappende Gebiete identifiziert werden (Posthuma et al. 2005).

Eine andere Studie wurde 2006 von Luciano und Kollegen an 361 Familien, bestehend aus 2- 4 Geschwistern im Alter von 15,7- 22,2 Jahren durchgeführt. Darin konnte nachgewiesen werden, dass eine Region auf Chromosom 2 (165.19-189.15 cM) in einem signifikanten Zusammenhang zu diversen kognitiven Bereichen steht. Es wurde eine Verbindung für sieben von insgesamt 11 geprüften kognitiven Gebieten, wie beispielsweise Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ gefunden (Luciano und Wright 2006).

2.2.4.2 Assoziationsstudien

Das Ziel dieses Studiendesigns in entsprechenden Assoziationsstudien ist es zu untersuchen, ob ein Allel eines Polymorphismus überzufällig oft bei einem bestimmten Phänotyp, verglichen mit einer Kontrollgruppe, auftritt. Bei diesen Studien werden die Teilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt, die dann anschließend miteinander verglichen werden. Die eine Gruppe setzt sich aus Patienten zusammen, die an einer Erkrankung leiden bzw. einen bestimmten Phänotyp aufweisen und die andere Gruppe aus gesunden Kontrollprobanden bzw. Personen, die diesen Phänotyp nicht besitzen. Dies trägt dazu bei, dass ein genetisches Merkmal mit einer Erkrankung bzw. einem Phänotyp assoziiert werden kann. Liegt ein spezifisches Allel eines genetischen Markers in der analysierten Population zahlreicher oder seltener bei erkrankten als bei gesunden Testpersonen vor, deutet dies auf eine Assoziation hin (Böddiker und Ziegler 2000).

Beispielsweise können Assoziationsstudien testen, ob ein Zusammenhang zwischen den Varianten eines Gens und kognitiven Fähigkeiten besteht. Die Verbindung eines Allels mit einem quantitativen Phänotyp (den kognitiven Fähigkeiten) macht den Bezug zum genetischen Ursprung der Merkmalausprägung wahrscheinlich. Methodisch zeichnen

sich Assoziationsanalysen durch eine hohe Sensitivität und geringe Spezifität aus (Förstl et al. 2006). Hinsichtlich des Merkmals Intelligenz bedeutet dies, dass genotypische Varianten mit den Resultaten der Intelligenztests verglichen werden. Eine Beteiligung des Gens ist immer dann wahrscheinlich, wenn es zu einer Assoziation zwischen genetischer Ausprägung und Intelligenzleistung kommt.

2.2.4.3 Kandidatengene und Neurotransmittersysteme in Assoziationsstudien

An der Entwicklung des hereditären Anteils der Intelligenz sind zahlreiche Gene und Neurotransmittersysteme beteiligt. Mit der Durchführung unterschiedlicher Studien konnten inzwischen Assoziationen zur Kognition nachgewiesen werden. Hierzu sollen im Folgenden ein paar Beispiele genannt werden.

Serotonin:

Laut Buhot und Kollegen wird der 5-HT_{2A}-Rezeptor des serotonergen Systems mit kognitiven Leistungen in Verbindung gebracht (Buhot et al. 2000). Der an der Position 452 befindliche Polymorphismus ist für den Austausch der Aminosäure Histidin zu Tyrosin verantwortlich. 349 Testpersonen wurden in einer Studie einer Genotypisierung und einem Test unterzogen, in welchem sie sich Wörter zu merken hatten. Personen mit Histidin an Position 452 erzielten in dem Intelligenztest deutlich bessere Resultate als die Tyrosin-Probanden (DeQuervain et al. 2003). Der verantwortliche Polymorphismus ist vermutlich jedoch nur im jungen Alter für die Gedächtnisleistung von Bedeutung, da die Dichte der Rezeptoren mit höherem Alter abnimmt (Papassotiropoulos et al. 2005). Auch hinsichtlich der Position 1438 im 5-HT_{2A}-Gen wurde eine Studie durchgeführt. In diesem Fall wurde durch einen Basenaustauschpolymorphismus Guanin durch Adenin ersetzt, wobei sich herausstellte, dass homozygote G-Träger ein besseres räumliches Erinnerungsvermögen aufwiesen als die übrigen Genotypen-Träger (Reynolds et al. 2006).

Glutamat:

Im ZNS (zentrales Nervensystem) ist Glutamat als bedeutendster exzitatorischer Neurotransmitter in unterschiedlichen physiologischen Vorgängen wie Gedächtnisabläufen, Lernprozessen und der synaptischen Plastizität involviert. Es konnte mit diversen neurodegenerativen Störungen in Verbindung gebracht werden (Durand et al. 2008). Durch die Anbindung an ionotrope, ligandenaktivierte Ionenkanäle oder metabotrope, *second*

messenger-vermittelte Rezeptoren kommt es zur Vermittlung der Glutamat-Wirkung (Schoepp 2001). Neben einer Assoziation des metabotropen GRM-3-Rezeptors zu kognitiven Leistungen wird auch ein möglicher Zusammenhang desselben mit Schizophrenie diskutiert (Marenco et al. 2006, Durand et al. 2008). Das GRM-3-Gen ist auf dem Chromosom 7q21.1-2 lokalisiert, wobei bei dem SNP hCV112456818 entweder Adenosin oder Guanin zu finden ist. Bei Adenosin-Homozygoten konnte im Bereich des präfrontalen Kortex eine reduzierte Glutamat Neurotransmission in Verbindung mit dem genannten SNP stehend, entdeckt werden. Die homozygoten Adenosinträger erbrachten in neuropsychologischen Tests die schlechteren Resultate (Egan et al. 2004, Marenco et al. 2006).

Dopamin:

Das Enzym COMT (*Catechol-O-Methyl-Transferase*) ist an der Metabolisierung von Katecholaminen, insbesondere Dopamin durch Methylierung beteiligt. Es liegt in einer membrangebundenen und einer löslichen zytoplasmatischen Isoform vor und wird hauptsächlich in Gehirn, Leber, Lymphozyten und Erythrozyten exprimiert (Uniprot 2011). Verursacht durch einen Basenaustauschpolymorphismus rs4680 im Exon 4 des Gens, enthält das Enzym an Position 158 entweder die Aminosäure Valin (Val) oder Methionin (Met) (De Mille et al. 2002). Da das Val-Allel eine höhere Enzymaktivität besitzt, kommt es im präfrontalen Kortex zu einem Anstieg des Dopaminstoffwechsels der folglich zu einem erniedrigten Dopamingehalt im synaptischen Spalt führt. Dies führt schließlich zu einer reduzierten kognitiven Leistung der Val-Allel-Träger (Chen et al. 2004). Met-Allel tragende Probanden hingegen wiesen eine bessere präfrontale Kognition auf (Egan et al. 2001).

Diese Studienergebnisse werden jedoch kontrovers diskutiert, da im Rahmen einer anderen Untersuchung mit 120 genotypisierten jungen Frauen, deren Intelligenzquotient mittels WAIS-R ermittelt wurde, kein signifikanter Zusammenhang eruiert werden konnte (Tsai et al. 2004).

Apolipoprotein E:

Zu den Kandidatengenen für kognitive Fähigkeiten wird das Apolipoprotein E (APOE) gezählt. Apolipoproteine bilden eine Untergruppe der Lipoproteine. APOE wird unter anderem auch im Gehirn exprimiert und ist dort für das Wachstum und die Entwicklung von Neuronen von Bedeutung (Greenwood und Parasuraman 2003). Anhand einer Me-

ta-Analyse wurde nachgewiesen, dass das ϵ -4-Allel des APOE- Gens (APOE- ϵ -4) mit einem schlechteren räumlichen Vorstellungsvermögen, einem schlechteren Arbeitsgedächtnis und einer verminderten Prozessgeschwindigkeit, vor allem zwischen dem 60. bis 65. Lebensjahr assoziiert ist (Wilson et al. 2002, Farlow et al. 2004). 2009 wurde durch eine weitere Meta-Analyse von Wisdom und Kollegen dieser Verdacht nochmals bestätigt. Hierbei wurden insgesamt 77 Untersuchungen mit 40942 Probanden einbezogen. Zudem wurde festgestellt, dass beim Genotyp APOE- ϵ -4-4 der Abbau der kognitiven Leistungen im Alter schneller vor sich geht als bei den anderen Genotypen (Casselli et al. 2004). Von Potkin und Kollegen wurde eine Studie zur Identifikation von Alzheimer-Risikogenen durchgeführt, bei der sich herausstellte, dass neben dem bereits bekannten Hauptrisikogen APOE, 21 weitere Risikogene existieren, unter denen auch das MAGI-2-Gen zu finden war (Potkin et al. 2009).

2.2.4.4 Genomweite Assoziationsstudien

Immer mehr an Bedeutung gewinnt die durch die Entwicklung von Hochdurchsatz-Genotypisierungsverfahren ermöglichte, hypothesenfreie Suche nach mit kognitiven Leistungen in Assoziation stehenden Genen und Polymorphismen. Diese Suche findet innerhalb genomweiter Assoziationsstudien statt. Dabei werden große Pools meist bestehend aus tausenden von Testpersonen mittels Genotypisierung getestet. Bei jedem dieser Testpersonen werden zunächst über das gesamte Genom bis zu zwei Millionen SNPs genotypisiert und hinsichtlich einer Assoziation des hinterfragten Merkmals untersucht. Danach werden die Polymorphismen, die herausragende Assoziationswerte aufweisen an weiteren Probanden des Studienpools untersucht und anschließend die Replikation der bedeutendsten Assoziationen in einer unabhängigen Testgruppe eingeholt. Im Falle eines Auftretens von im Kausalzusammenhang zum explorierten Phänotyp stehenden Genvarianten werden wünschenswerterweise weitere Studien herangezogen um zu eruieren, welche physiologischen oder pathologischen Abläufe durch diese Varianten beeinflusst werden (Harris und Deary 2011).

Somit wird das ganze Genom systematisch nach Assoziationen erkundet. Dies trägt dazu bei, dass noch nicht mit dem untersuchten Phänotyp in Verbindung stehende Gene oder Gensequenzen identifiziert werden können. Zum Nachweis seltener genetischer Varianten und zur Erlangung statistischer p-Werte sind außerordentlich große Teilnehmergruppen notwendig. Ein p-Wert von $p \leq 5,0 \times 10^{-8}$ wird aktuell als genomweit signi-

fikant betrachtet (Nicodemus und Zhang 2009). Diese Eigenschaften erklären die genomweiten Assoziationsstudien zu einem effektiven Hilfsmittel bei der Erforschung von Krankheiten und komplex aufgebauten Phänotypen.

In einer 2013 veröffentlichten, genomweiten Studie von B. Benyamin und Kollegen zum Beispiel wurde die Intelligenz bei Kindern im Alter von 6–18 Jahren untersucht (Benyamin et al. 2013). Hierzu wurden Variationen in 17989 jungen Individuen analysiert, die auf 6 Testgruppen und 3 Replikationsgruppen unterteilt worden waren. Obwohl keine genomweite Assoziation eines SNPs ermittelt werden konnte, wurde aufgezeigt, dass durch die Effekte einiger SNPs zusammen, 22–46% der phänotypischen Varianz hinsichtlich der Intelligenz in den 3 größeren Testpopulationen ($p = 3.9 \times 10^{-14}$, 0,014 und 0,0028) erklärt wird. Eine genbasierte Analyse ergab FBNP1L (*Formin-binding protein 1-like*) als am stärksten mit Intelligenz bei Kindern assoziiertes Gen (Benyamin et al. 2013). Dies ist insofern interessant als bereits bereits eine sehr hohe Assoziation zur Intelligenz beim Erwachsenen nachgewiesen werden konnte (Davies et al. 2011). Polygenetische Analysen zur Intelligenzprognose resultierten in einer signifikanten Korrelation zwischen der Prognose und dem Ergebnis in allen Replikationsgruppen. Das Verhältnis der Intelligenz von Kindern (repräsentiert durch die Prognose) erzielte 1,2% ($p = 6 \times 10^{-5}$), 3,5% ($p = 6 \times 10^{-3}$) und 0,5% ($p = 6 \times 10^{-5}$) in den 3 unabhängigen Replikationsstichproben (Benyamin et al. 2013). Entsprechend ist davon auszugehen, dass Intelligenz bei Kindern auf Heredität und einer stark polygenetischen Natur beruht, bei unter anderem das FBNP1L-Gen beteiligt zu sein scheint (Benyamin et al. 2013).

Eine Studie von Loo und Kollegen zielte darauf ab, genetische Varianten zu finden, die in Assoziation zur humanen Intelligenz oder generell zu kognitiven Fähigkeiten stehen (Loo et al. 2012). Dabei wurde eine genomweite Assoziationsanalyse mit 1 Million SNPs und quantitativen Intelligenz-Wertungen innerhalb einer, in Bezug auf die Abstammung, homogenen Familienstichprobe durchgeführt. Diese enthielt 656 Individuen mit mindestens einem an ADHD (*Attention deficit/hyperactivity disorder*) erkrankten Kind. Durch Haplotyp-Trend-Regressionsanalysen wurden Haplotypen mit genomweiter Signifikanz bei Genen entdeckt, die an der synaptischen Signalkaskade (KIF16B, *kinesin family member 16B*), und an der neuronalen Entwicklung (PAX5, *paired box 5*) beteiligt sind, sowie als Replikation anderer Studien angesehen werden konnten (RXRA, *retinoid x receptor alpha* und GYPC, *glycophorin c*). Weitere Analysen inner-

halb der Top-Haplotypen führten zu dem Ergebnis, dass die selteneren Allele mit einer höheren Intelligenz assoziiert waren. Dass hier additive Geneffekte wirken, wird dadurch begründet, dass eine größere Anzahl assoziierter Genotypen in einem bestimmten Individuum eine höhere Intelligenz prognostiziert (Loo et al. 2012).

Die 2012 veröffentlichte Studie von LeBlanc und Kollegen sollte ebenfalls dazu beitragen, Gene zu identifizieren, die in Verbindung zur Neurokognition stehen. 700 Individuen, darunter 190 an Schizophrenie erkrankte Personen, 157 Teilnehmer mit bipolarer Störung, sowie 353 gesunde Probanden wurden hierzu mit ausführlichen neuropsychologischen Tests untersucht und einer Genotypisierung unterzogen. Nach der Qualitätskontrolle wurde eine lineare Regressionsanalyse zu jedem der 24 Kognitionstests durchgeführt (LeBlanc et al. 2012). Dabei wurden Alter, Geschlecht, Erziehung und Erkrankung als Kovariablen berücksichtigt. Es wurde vermutet, dass 9 SNPs mit einem Trend zur genomweiten Signifikanz eine Rolle bei epistatischen Interaktionen einnehmen. Im Laufe der Untersuchung wurden 4 SNPs und 2 unabhängige Assoziationssignale, die genomweite Signifikanz beinhalteten, identifiziert (LeBlanc et al. 2012). 3 Intron-SNPs im PTPRO (*Protein tyrosine phosphatase receptor type O*)-Gen wurden mit der Lernleistung und dem Gedächtnis in Verbindung gebracht (rs17222089, $p=1.55 \times 10^{-8}$, rs11056571, $p=1.68 \times 10^{-8}$, und rs2300290, $p=1.09 \times 10^{-8}$). Der SNP rs719714 3' zu WDR72 (*WD repeat domain 72*) wurde hingegen mit ausführenden Leistungen assoziiert ($p=4.32 \times 10^{-8}$). Eine signifikante Interaktion wurde zwischen rs9378605 5' zu FOXQ1 (*Forkhead box Q1*) und rs11699311 3' zu SUMO1P1 (*SUMO1 pseudogene 1*) für den *Grooved Pegboard Test* ($p=7.6 \times 10^{-4}$) nachgewiesen. Als Studienresultate wurden 4 Loci entdeckt, die mit neurokognitiven Leistungen und einer epistatischen Interaktion assoziiert sind (LeBlanc et al. 2012). Diese Resultate sollten jedoch in unabhängigen Stichproben repliziert werden.

2.2.4.5 Kognition und Zell-Zell-Verbindungen

Proteine, die an der Formation von Zell-Zell-Verbindungen, wie beispielsweise der *Tight Junction*, beteiligt sind, werden in den endothelialen Zellen des Gehirngefäßsystems exprimiert und stellen eine bedeutende Komponente der Blut-Hirnschranke dar (Bednarczyk und Lukasiuk 2011). Veränderungen ihrer Expression oder Lokalisation führen zu einem fehlerhaften Aufbau einer durch Zell-Zellverbindungen errichteten Schranke, die neurologische oder psychiatrische Störungen wie z.B. Multiple Sklerose,

Parkinson oder der Alzheimererkrankung nach sich zieht (Bednarczyk und Lukasiuk 2011). Viele dieser Erkrankungen gehen mit zahlreichen kognitiven Einschränkungen einher (Bednarczyk und Lukasiuk 2011). Diese Defizite sind Folge einer Neurodegeneration und durch allmählichen Verlust von Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und logischem Denken gekennzeichnet (Roses 1996, Zlokovic 2008). Es ist daher anzunehmen, dass fehlerhafte Zell-Zellverbindungen und damit eine unzureichende Formierung der Blut-Hirnschranke mit einem dadurch verursachten gestörten Stoffaustausch (Bednarczyk und Lukasiuk 2011), phänotypisch zu kognitiven Leistungsdefiziten führen können.

2.3 Zell-Zell-Verbindungen (*Junctions*)

2.3.1 Aufbau und Funktion

Interzelluläre Verbindungen ermöglichen die Integrität epithelialer Zellschichten, welche wiederum multizelluläre Organismen vor der äußeren Umgebung schützen. Zu diesen Verbindungen zählen *Adherens Junctions*, *Gap Junctions* und *Tight Junctions* (Schneeberger und Lynch 2004).

Die *Adherens Junction* befindet sich unterhalb der *Tight Junction* und gehört zu der Gruppe der Haftverbindungen, die der mechanischen Festigkeit und der Deformierbarkeit dienen. Hierbei sind benachbarte Zellen durch gleichartige, transmembranäre (integrale) Glykoproteine (Cadherine) miteinander verbunden (Baum und Georgiou 2011, Plattner und Hentschel 2011). Zwischengelagerte, membranassoziierte Proteine stellen eine Verbindung zwischen Gürteldesmosom und Aktinfilamenten her, welche mit Myosin assoziiert sein können und daher zu einer gewissen Kontraktilität führen können (Baum und Georgiou 2011). *Gap Junctions* fallen in die Kategorie der kommunizierenden Verbindungen und dienen der „interzellulären Kommunikation“ durch Stoffaustausch (Pannasch et al. 2012). Bei dieser Art von Verbindung handelt es sich um aus Connexin-Proteinen formierte molekulare Tunnelproteine zum Austausch niedermolekularer Stoffe (Pannasch et al. 2012).

Die *Tight Junction* (TJ), auch „Schlussleiste“ genannt, umfasst als apikaler Teil des Zellbindungs-Komplexes als kontinuierlicher Ring die gesamte Zelle und dient einerseits als Barriere hinsichtlich des parazellulären Transports und andererseits der Aufrechterhaltung der Zellpolarität (Schneeberger und Lynch 2004). Dabei variiert je nach TJ-Lokalisation deren Durchlässigkeit für bestimmte Moleküle. Besonders im Bereich

der Blut-Hirn-Schranke sind die TJs prägnant ausgebildet und tragen dazu bei, dass die aus dem Blutkreislauf stammenden Substanzen kontrolliert zum Nervengewebe gelangen (Luissint et al. 2012).

Von den TJ geformte „*Plaques*“ befinden sich auf der zytoplasmatischen Seite der Zelle und bestehen aus einer Vielzahl TJ-assoziiierter Proteine (Schneeberger und Lynch 2004). Diese unterstützen die Formierung und Regulation der Barriere, indem sie ein Grundgerüst für verschiedene Proteine und Adhäsionsmoleküle zur Verfügung stellen (Luissint et al. 2012). Bezüglich des TJ-Aufbaus existieren drei Gruppen: 1. Integrale TJ-Proteine (überbrücken den apikalen Interzellularraum und bilden eine regulierte Barriere) 2. TJ-Plaque-Proteine (verbinden das Aktin-Zytoskelett mit integralen Proteinen), 3. eine Gruppe aus zytosolischen und nukleären Proteinen (regulatorische Proteine, Tumor-Suppressor-Proteine, transkriptionelle Proteine etc., die der Permeabilitätsregulation dienen) (Schneeberger und Lynch 2004). Erstere stellen die eigentliche Zell-Zell-Verbindung her, indem sie mit komplementären Proteinen benachbarter Zellen interagieren (Schneeberger und Lynch 2004). Zu den integralen Proteinen gehören das Occludin, die Claudine und das *Junctional Adhesion Molecule* (JAM) (Schneeberger und Lynch 2004). Die intrazellulär vorliegenden TJ-assoziierten Proteine tragen aufgrund ihrer Lage weniger zur Zell-Zell-Verbindung bei. Zu dieser Gruppe gehören u.a. die Zonula Occludens – Proteine ZO1, ZO2, ZO3, die Bestandteil der Familie der Membran-assoziierten Guanylat-Kinasen (MAGUK) sind (Schneeberger und Lynch 2004).

2.4 Die MAGUKs

Die MAGUKs werden anhand dreier Protein-Protein Interaktions-Module charakterisiert: die PDZ-Domäne, die Src-Homologie 3 und die Guanylatkinase-Domäne. Die PDZ-Domäne wurde nach den drei Proteinen (**P**SD (*post synaptic density*) 95/SAP90, *Septate Junction Protein Discs large* aus *Drosophila melanogaster* und *Tight Junction-Protein Zonula occludens-1* (Hung und Sheng 2002), in denen sie zum ersten Mal nachgewiesen werden konnte, benannt, während die Src-Homologie 3 von der Proteinkinase c-Src, in welcher sie zuerst beschrieben worden war, abgeleitet wurde. Die PDZ-Domänen bestehen aus ca. 90 Aminosäuren und sind meist in „*scaffold proteins*“ (Gerüstproteinen) zu finden, die wesentlich die Organisation von größeren Proteinkomplexen an spezifischen, subzellulären Kompartimenten beeinflussen (Hung 2002). Die häufigste und zuerst nachgewiesene Funktion ist die Erkennung und Interaktion mit spezifi-

schen C-terminalen Motiven von Proteinen, die als Partner fungieren (Hung und Sheng 2002). Bei der SH3-Domäne handelt es sich um ein ca. 60 Aminosäuren umfassendes Modul, welches spezifische intrazelluläre Proteininteraktionen durch Erkennen von Prolin-reichen Sequenzen vermittelt (Weng et al. 1995). Sie sind an vielen Proteinkomplexbildungen, besonders bei Gerüstproteinen und Signaltransduktionsprozessen beteiligt (Lye et al. 2010). Die GuK-Domänen sind, obwohl sie eine zu 37% identische Aminosäuren-Sequenz wie das Guanylat-Kinase-Enzym besitzen, enzymatisch inaktive Domänen und dienen laut Studien von Kim und Kollegen zur Proteinbindung (Kim et al. 1997). Es existieren jedoch Spekulationen darüber, dass diese Domänen zur Aktivierung G-Protein-gekoppelter Signalwege dienen könnten. Diesbezüglich ist zu erwähnen, dass der Aufbau der TJ durch G-Proteine reguliert wird (Balda et al. 1991, Saha et al. 2001).

Die MAGUK-Proteingruppe ist für die Ausbildung und Erhaltung von Membrandomänen von herausragender Bedeutung und stellt die Verbindung zwischen den integralen Plasmamembranproteinen und dem Zytoskelett her, wobei die ZO-Proteine Bindungsstellen für Actin, dem Hauptprotein des Zytoskeletts besitzen (Itoh et al. 1999) (Abb. 2-3).

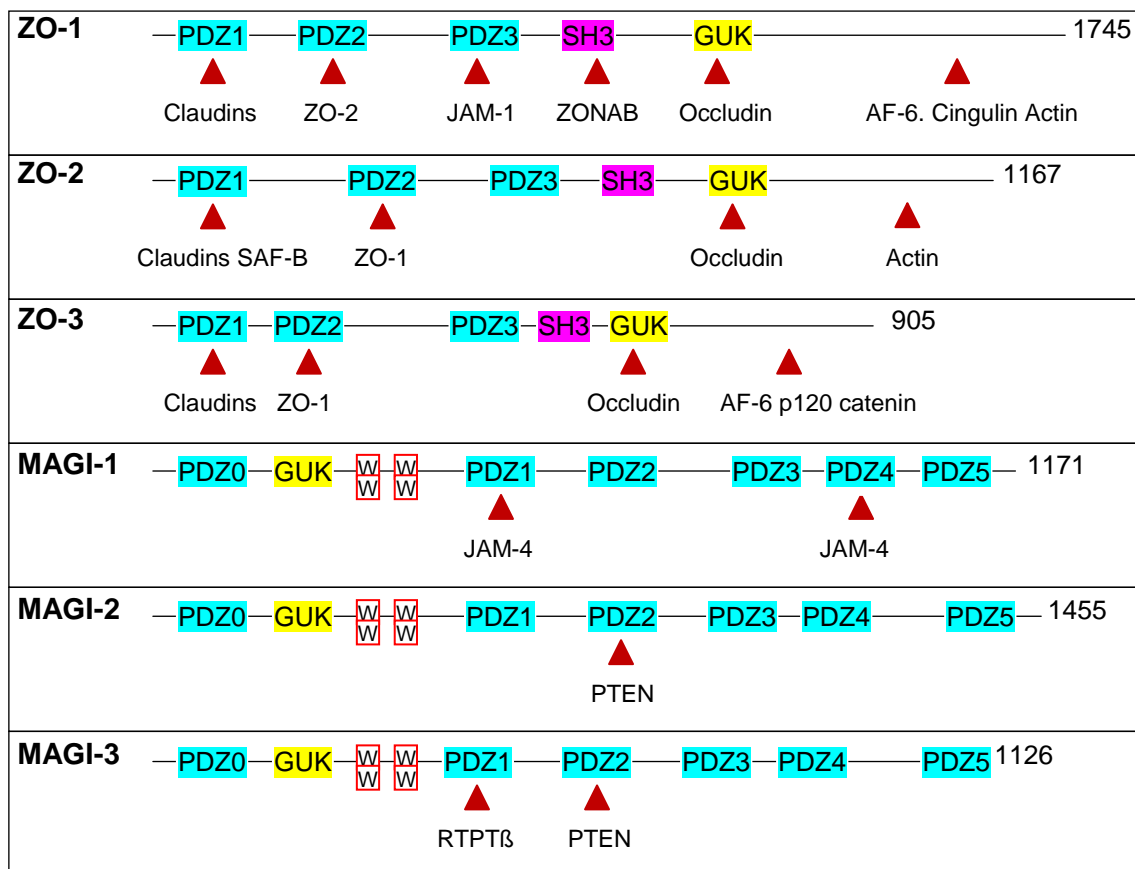


Abbildung 2-2: Darstellung einiger zytosolischer, TJ-assoziiierter, PDZ-exprimierender Proteine der MAGUK-Familie. Zu sehen sind die Bindungspartner und die Anzahl der enthaltenen Aminosäuren (Ziffer rechts), (Schneeberger und Lynch 2004).

Die nicht-integralen Membranproteine ZO-1, -2, -3 konnten durch Elektronenmikroskopie und Immunfluoreszenz nahe der TJ ausfindig gemacht werden (Stevenson und Keon 1998). Tsukita und Kollegen fanden heraus, dass vor allem ZO-1 (in gewissem Maße auch ZO-2 und -3) durch ihre Anheftung an Claudine, Occludin und JAMs (*Junctional adhesion molecule*) bei der Organisation der *Tight Junction* eine Rolle spielen (Tsukita et al. 2009). Basierend auf einer phylogenetischen Studie, durchgeführt von de Mendoza und Kollegen (2010), wurden die MAGUKs in 5 Gruppen unterteilt (deren Ursprung von den Choanoflagellaten, in wässriger Umgebung lebende und in Kolonien angesiedelte, einzellige Organismen, hergeleitet wurde):

1. DLG (*Disc Large*)-Gruppe, mit DLG 1-5 (wobei DLG 1-4 mit SAP97, PSD-93, SAP102 und PSD-95 (SAP90) gleichzusetzen ist), ZO 1-3 und CARMA (*Caspase Recruitment domain*)
2. MPP (*palmitoylated membrane protein*)-Gruppe mit MPP1-7 und CASK (Calcium/Calmodulin abhängige Proteinkinase). Bei CASK handelt es sich um ein Protein, das als einziges in der Lage ist, als aktive Proteinkinase zu fungieren.
3. CACNB (*Calcium Channel β subunit*)-Gruppe
4. MAGI (*Membrane Associated Guanylat kinase Inverted*)-Gruppe mit MAGI 1-3 (MAGI-2 = S-SCAM)
5. DLG- ähnliche Gruppe mit unüblichen MAGUK- Typen, welche zahlreiche PDZ-Domänen oder eine Tyrosin- Phosphatase-Domäne enthalten (de Mendoza et al. 2010).

Ein weiteres Beispiel für Bereiche der Zell-Zell-Interaktionen der MAGUKs ist die prä-synaptische und postsynaptische Region neuronaler Synapsen. In derartigen Gebieten sind außer den Domänen PSD-93 und PSD-95, welche auch MAGUKs enthalten, MAGUKs wie SAP97, SAP102 und MAGIs zu finden (Chan-Ying Zheng et al. 2011). Dort spielen sie laut Zheng und Kollegen sowohl bei der synaptischen Entwicklung, wie auch bei Vorgängen der synaptischen Plastizität eine Rolle. Während der synaptischen Entwicklungsphase organisieren sie dort die postsynaptische Dichte durch Verlinkungen mit anderen Gerüstproteinen und dem Zytoskelett. Sie bewirken dabei eine Clustering von Glutamat-Rezeptoren und anderen Rezeptoren, wodurch die Entwicklung der Synapse beeinflusst wird (Chan-Ying Zheng et al. 2011). Zudem sind die MAGUKs

an der Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) beteiligt, was durch deren Phosphorylierung oder der Phosphorylierung ihrer Bindungspartner bewirkt wird. Die synaptische Entwicklung und deren Funktion hängen somit maßgeblich von den vor Ort befindlichen MAGUKs ab. SAP102 beispielsweise zeigt eine hohe Mobilität auf und ist im Bereich von jungen Synapsen zu finden. Später wird es durch das stabilere PSD-95 ersetzt, das mit Veränderungen der Glutamat-Rezeptor-Typen assoziiert wird und charakteristisch für die reifere Synapse ist (Chan-Ying Zheng et al. 2011).

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die MAGUKs auch an der Regulation von Vorgängen wie Zellteilung, Zelldifferenzierung und Zellpolarität beteiligt sind (Gottardi et al. 1996). Diesbezüglich konnten Gottardi und Kollegen im Rahmen einer Studie hinsichtlich der Zellzyklusregulation feststellen, dass es in Monolayern, zum Beispiel nach mechanischer Verletzung der Zellschicht, zu einer ZO-1-Lokalisationsverschiebung in den Zellkern kam (Gottardi et al. 1996). Über seine SH3-Domäne ist das ZO-1-Protein in der Lage mit dem Transkriptionsfaktor ZONAB (*Zonula occludens binding Protein*) in Verbindung zu treten, welcher wiederum mit Proteinen der Zellzyklusregulation interagiert. Dies führt dazu, dass die parazelluläre Permeabilität, wie auch die Rezeptor-Tyrosin-Kinase ErbB-2 beeinflusst wird (Balda und Matter 2000). Anhand dieser Erkenntnisse wird vermutet, dass das ZO-1-Protein bei einem *Cross-talk* zwischen TJ und Zellkern und somit an der Zellteilung/epithelialen Differenzierung mitwirken könnte (Gottardi et al. 1996). Hinsichtlich des Mitwirkens der MAGUKs an der Zellpolarität zeigte eine Studie, durchgeführt von Roh und Margolis (2003) folgendes: In der *Drosophila* (Taufliege) wurden drei PDZ-Domänen-Komplexe gefunden, die während der Entstehung von Zell-Zell-Adhäsionen und der Entwicklung epithelialer Zellpolarität eine entscheidende Rolle spielen. Bei diesen PDZ-Komplexen handelt es sich 1. um Baz(ooka)/DmPar6/DaPKC (*Drosophila atypical PKC*), 2. Crb (*Crumbs*, ein transmembranes Protein)/Sdt (*Stardust*)/Dlt (*Discs Lost*) und 3. Scrib (*Scribble*)/Dlg (*Discs Large*)/Lgl (*Lethal Giant Larvae*) (Roh und Margolis 2003). Hinsichtlich des erstgenannten Komplexes Baz/DmPar6/DaPKC, welcher subapikal lokalisiert ist, wurde festgestellt, dass er bei der Morphogenese des *Drosophila*-Epithels von Bedeutung ist (Roh und Margolis 2003). Bei Abwesenheit auch von nur einer der drei Komplexkomponenten in Fliegenembryos kam es zu einer massiven Störung der apicobasalen Polarität im Epithel, welche sich in strukturellen Defekten und im Verlust der regulären Monolayeranordnung äußerte (Wodarz et al. 1995, Muller und Wieschaus 1996). Bei Nichtexistenz von Baz war zudem eine fehlerhafte Zonula Adherens-Formation die Folge (Muller und

Wieschaus 1996). Weiterhin wurde eine Gefährdung der ordnungsgemäßen, lokalen Anordnung von apikalen Polaritätsmarkern, wie beispielsweise Baz, nachgewiesen. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde angenommen, dass Baz, DaPKC und DmPar6 bei der Zonula Adherens-Formierung und der epithelialen Zellpolarität von entscheidender Bedeutung sein könnten (Roh und Margolis 2003). Zusätzlich kam der Verdacht auf, dass es bei Defiziten von auch nur einem der drei Komplex-Proteinen zu einer Zellteilungsstörung, induziert durch eine fehlerhaft ablaufende Mitose, kommen könnte. Zu dieser Annahme gelangten Doe et al. nach der Untersuchung von befruchteten *Caenorhabditis elegans* (*C.elegans*, Fadenwurm)-Eizellen, in welchen der entsprechende Komplex konserviert war (Doe und Bowerman 2001).

Befunde hinsichtlich des Crb/Sdt/Dlt-Komplexes, der sich ebenfalls entsprechend dem Baz-Komplex in der subapikalen Region befindet, lassen die Vermutung zu, dass dieser Komplex beim Aufbau der epithelialen Zellpolarität eine wichtige Rolle spielt (Knust und Bossinger 2002). Sdt fungiert hierbei als Adapterprotein zwischen Crb und Dlt (Roh et al. 2002). Durch eine Untersuchung von *Drosophila*-Embryos wurde nachgewiesen, dass es bei Ausbleiben der Crb-, Sdt- oder Dlt-Expression zu apicobasalen Polaritätsdefekten kam (Knust et al. 1993, Bhat et al. 1999). Bei dem letztgenannten in Epithelien kolokalisierten Komplex bestehend aus den Mitgliedern Scrib, DLG, LGL welche einen gemeinsamen Signalweg aufwiesen (Bilder et al. 2000), wurde aufgezeigt, dass es bei Abwesenheit von Lgl oder Dlg zu einer fehlerhaften Lokalisation von Scrib kommt. Dabei wurde die funktionelle Bedeutung von Scrib und Dlg in mehreren Studien anhand von *C. Elegans* untersucht, in welchem Dlg und Let-413, ein Scrib-homologes Protein, als essentiell für die epitheliale Genese wie auch für die Formation von apikalen *Junctions* erklärt wurden (Legouis et al. 2000, Bossinger et al. 2001, Köppen et al. 2001, McMahon et al. 2001). Dabei fielen in Embryos ohne Let-413 Adhäsions- und Polaritätsdefekte schwerwiegender aus, als in Embryos ohne Dlg (McMahon et al. 2001). Aufgrund ihrer zahlreichen Bindungsdomänen sind die MAGUKs in der Lage, mit den genannten PDZ-Komplexen in Verbindung zu treten und mit diesen zu interagieren. Es wird daher angenommen, dass sie ebenfalls in indirekter Weise auf zelluläre Mechanismen wie Zellteilung, Zelldifferenzierung und Zellpolarität Einfluss nehmen können. Die Tatsache, dass diese Protein-Komplexe auch in den Epithelzellen von Vertebraten gefunden wurden, spricht dafür, dass die entsprechenden Homologien dort ähnliche Funktionen aufweisen und es zu ähnlichen zellulären Abläufen kommt (Roh und Margolis 2003). Da die Ratte oder auch der Mensch je-

doch wesentlich komplexer als die untersuchten Organismen aufgebaut sind, muss in weiteren Studien die Vergleichbarkeit und Bedeutung dieser Proteinkomplexinteraktionen untersucht werden, um die Ergebnisse auf andere Lebewesen übertragen zu können.

2.4.1 MAGI-1

Bei dem MAGI-1 Protein handelt es sich um ein, vom gleichnamigen Gen kodiertes Protein, das ein Mitglied der Familie der Membran-assoziierten Guanylatkinasen (MAGUK) darstellt und am Aufbau und der Aufrechterhaltung des Gerüsts multimolekularer Komplexe beteiligt ist. Diese Proteine befinden sich an den subzellulären Membranseiten polarisierter Epithelzellen und Neurone. Das MAGI-1 Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 an Position 3p14.1 lokalisiert (Abb. 2-3).

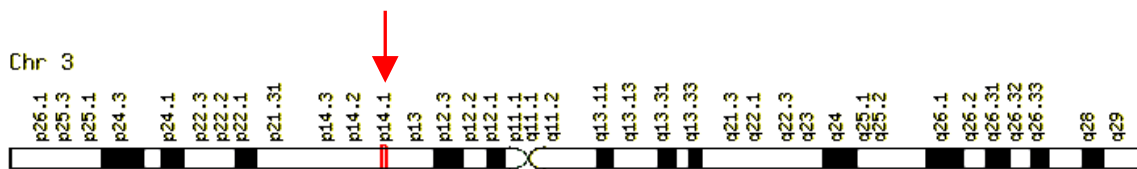


Abbildung 2-3: Lokalisation von MAGI-1 auf Chromosom 3 (Genecards 2011)

Kennzeichnend sind besondere strukturelle Eigenschaften: die GuK-Domäne befindet sich am NH₂-Terminus, die SH3-Domäne wurde im Gegensatz zur üblichen MAGUK-Struktur durch zwei WW- Domänen (sehr kleine Protein- Protein- Interaktionsdomänen bestehend aus 35-40 Aminosäuren) ersetzt und es beinhaltet 5 PDZ-Domänen (Dobrosotskaya et al. 1997).

Die Längste der Varianten, MAGI-1C wurde vorwiegend in den Kernen von Hundeneuropithelzellen ausfindig gemacht. Eine kürzere Form wurde hauptsächlich in membran- und zytoplasmatischen Zellbruchteilen entdeckt. Es ist anzunehmen, dass MAGI-1 möglicherweise an der Transmission von regulatorischen Signalen beteiligt ist, die von der Zelloberfläche in Richtung Zellkern weitergeleitet werden (Dobrosotskaya et al. 1997).

Durch alternatives Spleißen von MAGI-1-Transkripten des Menschen entstehen insgesamt 7 Isoformen. Aus der Tabelle 2-3 auf Seite 28 sind die jeweiligen Isoformen, sowie deren MAGI-1-Unterteilung, ihre Translationslängen (Anzahl der Aminosäuren des jeweiligen kodierten Proteins) und Transskriptionslängen (Anzahl in Basenpaaren, falls bekannt), sowie deren Masse und die Anzahl der Exons (falls bekannt) ersichtlich.

Tabelle 2-3: Die MAGI-1-Isoformen (Uniprot 2012)

Isoform	TLL (aa)	TSL (bp)	Masse (Da)	Exons
1 (MAGI-1C- α - β 1)	1491	1462	164,6	23
2 (MAGI-1C- β)	1462	7062	161,6	23
3 (MAGI-1A- α - β 1)	1256	6178	136,9	23
4 (MAGI-1A- α)	1160	3555	126,9	21
5 (MAGI-1B- α - β)	1287	7235	140,4	25
6 (MAGI-1C- β 2)	1451	?	160,4	?
7 (MAGI-1C- β 3)	1425	?	157,8	?

TLL: Translationslänge in Aminosäureanzahl; TSL: Transskriptionslänge in Basenpaaren

MAGI-1 wird außer in der Skelettmuskulatur in zahlreichen Geweben exprimiert. Während Isoform 1, 2, 6 hauptsächlich im Kolon, Niere, Lunge, Leber und Pankreas vorkommen, werden Isoform 3 und 4 vorwiegend im Gehirn und Herz und Isoform 5 so gut wie nur im Gehirn exprimiert. Über Isoform 7 lassen sich diesbezüglich noch keine genauen Angaben finden (Laura et al. 2002, Uniprot 2012). Neben den 7 bekannten, werden noch weitere Isoformen vermutet. Hinsichtlich Isoform 7 wird angenommen, dass es die Strömungen des Amiloridsensiblen-Kationen-Kanal-Proteins 3 (ACCN3) reguliert, das eine wichtige Rolle bei der Erfassung andauernder pH-Veränderungen der Zelle spielt, indem es dessen Expression an der Zelloberfläche moduliert (Uniprot 2011).

2.4.2 MAGI-2

Ein weiteres Mitglied der MAGI-Gruppe stellt das vom MAGI-2-Gen kodierte Protein dar. Auch dieses Protein ist wie MAGI-1 an der Zusammensetzung und Strukturhaltung von Multiproteinkomplexen beteiligt. Weiterhin scheint es im Bereich synaptischer Verbindungen ebenfalls als Gerüstmolekül zu fungieren, indem es Neurotransmitter-Rezeptoren und Zelladhäsionsproteine zusammenführt (Uniprot 2012). Zudem dürfte es bei der Regulation der aktinvermittelten Signalübertragung in Nervenzellen von Bedeutung sein (Uniprot 2012). Das MAGI-2 Gen befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 7 an der Position 7q.21.11 (Abb. 2-4).

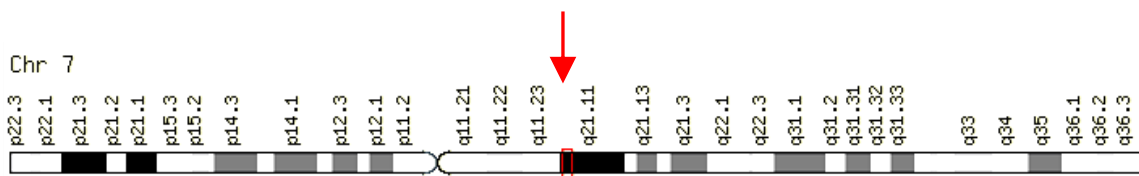


Abbildung 2-4: Lokalisation von MAGI-2 auf Chromosom 7 (Genecards 2011)

Es enthält folgende 9 potentielle Protein-Protein-Bindungsmodule: eine GuK-ähnliche Domäne, 6 PDZ-(DHR-)Domänen und 2 WW-Domänen (Uniprot 2012).

Wood und Kollegen entdeckten, dass die vorwiegende Expression von MAGI-2 Transkripten im Gehirn im Bereich der Neuronen und Gliazellen (Wood et al. 1998), vor allem im präfrontalen Kortex stattfindet (Biogps 2012).

Der präfrontale Kortex gilt als übergeordnetes Kontrollzentrum für die Fähigkeit von Gedanken- und situationsangemessenen Handlungssteuerungen (Koechlin et al. 2003). Präfrontale Läsionen oder dort angreifende degenerative Erkrankungen können von Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses, bis hin zu Persönlichkeitsveränderungen der Betroffenen führen (Boes et al. 2011).

Durch alternatives Spleißen entstehen zwei MAGI-2-Isoformen (Tab. 2-4). Es wird jedoch angenommen, dass noch weitere Isoformen existieren.

Tabelle 2-4: Die MAGI-2-Isoformen (Uniprot 2012)

Isoform	TLL (aa)	TSL (bp)	Masse (Da)	Exons
1	1455	6861	158,8	22
2	1441	6800	157,2	21

TLL: Translationslänge in Aminosäureanzahl; TSL: Transskriptionslänge in Basenpaaren

2.4.3 MAGI-3

Das aus 1506 Aminosäuren bestehende MAGI-3-Protein ist als Gerüstprotein am Aufbau von Zellverbindungen und an der Regulierung unterschiedlicher zellulärer Prozesse und Signalübertragungsvorgänge beteiligt. Das gleichnamige Gen ist auf Chromosom 1 an Position 1.p13.2 lokalisiert (Abb. 2-5).

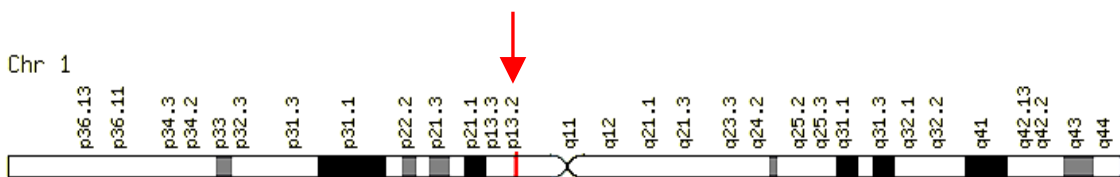


Abbildung 2-5: Lokalisation von MAGI-3 auf Chromosom 1 (Genecards 2011)

Es enthält 22 Exons, eine Transskript-Länge von 3579 bp und eine genomische Größe von 295,18kb (Buxbaum et al. 2008). Zudem besitzt es, wie MAGI-2, eine Guk-ähnliche Domäne, 6 PDZ-(DHR-)Domänen und 2 WW-Domänen (Uniprot 2012). Durch alternatives Spleißen ergeben sich 4 Isoformen (Tab. 2-5). Auch hier wird vermutet, dass es außer den 4 genannten noch weitere Isoformen gibt.

Tabelle 2-5: Die MAGI-3-Isoformen (Uniprot 2012)

Isoform	TLL (aa)	TSL (bp)	Masse (Da)	Exons
1	1506	3579	165,6	22
2	1150	3911	126,0	22
3	1125	6508	123,4	21
4	1481	6430	163,0	21

TLL: Translationslänge in Aminosäureanzahl; TSL: Transkriptionslänge in Basenpaaren

MAGI-3 wird in sämtlichen Geweben des Körpers, vor allem jedoch im Kolon und im Gehirn (Zirbeldrüse), exprimiert.

Wie auch MAGI-2 interagiert MAGI-3 mit PTEN (*Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate-3phosphatase*) und moduliert die Kinase-Aktivität von AKT1 (*Alpha serine/threonine-protein kinase*). Es steht außerdem in Assoziation mit PTPRB (*Protein Tyrosinphosphatase Rezeptor Type B*) und tyrosinphosphorylierten Proteinen und dürfte für die Verbindung des Rezeptors Tyrosinphosphatase mit dessen Substraten an der Plasmamembran von Bedeutung sein (Uniprot 2012). In polarisierten Zellen scheint es zudem beim Transport von TGFA (*Transforming growth factor, alpha*) zur Zelloberfläche involviert zu sein (Uniprot 2012).

2.5 Die MAGIs und Kognition

Hinsichtlich der Intelligenz spielen viele Gene eine wichtige Rolle. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die MAGI-Gene über ihre zahlreichen Interaktionspartner, von denen einige die Entwicklung neuronaler Strukturen beeinflussen, Effekte auf Intelligenz und Kognition aufweisen. Mit der Durchführung unterschiedlicher Studien wurde versucht, genauere Hinweise auf die Funktionen der MAGIs und die biochemischen Mechanismen, an denen sie beteiligt sind, zu erlangen. Die Effizienz synaptischer Verbindungen wird durch die neuronale Aktivität rapide vermittelt (Emtage et al. 2009). Wie jedoch Umwelt und frühere Erfahrungen die synaptische Plastizität modulieren, ist

noch weitgehend ungeklärt. Erfahrungen führen zur Lernfähigkeit und zur Formierung des Gedächtnisses durch Veränderungen der Konnektivitätsstärke zwischen Neuronen (= synaptische Plastizität) (Emtage et al. 2009). Der regulierte Austausch an den Synapsen ist ein wichtiger Mechanismus, um die synaptische Plastizität zu erhalten (Bredt und Nicoll 2003, Malenka 2003). Zu den Hauptkomponenten der Vermittlung der synaptischen Plastizität gehören die MAGUK-beinhaltenen Domänen PSD-93 und PSD-95 (Bredt und Nicoll 2003, Malenka 2003), insbesondere jedoch die MAGIs, eine Untereinheit der MAGUKs. Bei komplexeren Lebewesen wurden die MAGIs im Bereich epithelialer und synaptischer *Junctions* gefunden (Dobrosotskaya et al. 1997, Hirao et al. 1998, Wu et al. 2000).

2.5.1 MAGI-1 und AMPAR

In einer Untersuchung von Emtage und Kollegen (2009) wurde anhand von *C. elegans* aufgezeigt, dass das konservierte Gerüstmolekül MAGI-1 für die in einem glutamatergen Kreislauf beobachtete Plastizität erforderlich ist. Dieser mechanosensorische Kreislauf vermittelt Umkehrungen in der Fortbewegung als Antwort auf Berührungsstimulationen (Tippen auf die Petrischale oder Berührungen durch ein Haar), wobei GLR-1- und GLR-2-Untereinheiten vom Typ der AMPA-Rezeptoren (AMPAR), die bei diesem Umkehrverhalten eine wichtige Rolle spielen (Hart et al. 1995, Maricq et al. 1995, Hills et al. 2004, Chang und Rongo 2005), in diesem Kreislauf im Bereich der Synapsen des ventralen Nervenstrangs lokalisiert sind. Diese beiden Untereinheiten werden in signalgebenden Interneuronen exprimiert, die jede Vorwärts- und Rückwärtsbewegung lenken (Brockie et al. 2001). Diese Neuronen erhalten einen *Input* von den mechanosensorischen Neuronen. Dabei kommt ein Kreislauf zustande, der es den Tieren ermöglicht vor Bedrohungen zu flüchten (Chalfie et al. 1985). Es wird vermutet, dass die Tiere die GLR-1- und GLR-2-Lokalisierung als Antwort auf eine vorangegangene mechanosensorische Stimulation modulieren. Für diese Modulation wiederum ist MAGI-1 bzw. MAGI-1L, eine spezifische Isoform von MAGI-1, von signifikanter Wichtigkeit. In der Untersuchung wurde gezeigt, dass MAGI-1L mit den AMPARs über eine intrazelluläre Domäne der GLR-2-Untereinheit interagiert, die für die Modulation der synaptischen AMPAR-Lokalisierung, hervorgerufen durch mechanosensorische Stimulation, erforderlich ist. Hinzu kommt, dass Mutationen, die die Ubiquitinierung von GLR-1 verhindern, dazu führen, dass auch ein Abfall in der AMPAR-Lokalisierung, der in kurz zuvor

stimulierten MAGI-1-Mutanten beobachtet wurde, aufgehoben wird. Es wurde abschließend angenommen, dass zuvor stimulierte Tiere sich schneller an darauffolgende Mechanostimulation gewöhnen, als von Geburt an nicht stimulierte Tiere. *C. elegans* ist in der Lage, sich an frühere mechanosensorische Stimulationen zu erinnern, zu lernen und das Verhalten entsprechend anzupassen (Giles et al. 2006). Für diese Veränderungen der Gewohnheitskinetik sind MAGI-1L, GLR-1 und GLR-2 erforderlich. Die Resultate der Studie zeigen, dass frühere Erfahrungen Langzeitalterationen, sowohl in der Verhaltensplastizität wie auch in der Lokalisierung von AMPAR an den Synapsen eines gesunden Tieres verursachen kann und verweisen somit auf eine neue, direkte Rolle für MAGI-(S-SCAM-)Proteine bei der Regulation der AMPAR-Lokalisation und -Funktion angesichts verschiedener sensorischer Erfahrungen (Emtage et al. 2009).

2.5.2 MAGI-1 (S-SCAM) und RIA-, AVA- und AVD-Interneuronen

Die Identifikation molekularer Mechanismen und neuraler Kreisläufe, die die Fähigkeit zu lernen und das Gedächtnis kontrollieren, stellt eine große Herausforderung der Neurowissenschaft dar. Stetak und Kollegen zeigten, dass S-SCAM bei komplexen Lebewesen als Multi-PDZ-Domänen enthaltendes synaptisches Gerüstprotein mit einer großen Anzahl postsynaptischer Signalproteine interagiert (Stetak et al. 2009). Daher wird vermutet, dass es u.a. auch an der Regulierung der synaptischen Plastizität beteiligt ist (Dobrosotskaya et al. 1997, Dobrosotskaya und James 2000, Deng et al. 2006). Sie demonstrierten in dieser Studie, dass RIA-(Interneuronen in den lateralen Ganglien), AVA-, AVD- und eventuell auch AVE-Interneuronen (bilateral symmetrische Interneuronenpaare, die im Bereich des ventralen Nervenbündels zu finden sind) an verschiedenen Facetten des assoziativen Lernens in *C. elegans* nematodes verantwortlich sind. Während der Untersuchung von *C. elegans*-Verhaltensdefekten (die Würmer enthielten eine Mutation im MAGI-orthologen *magi-1*) wurden spezifische Neurone identifiziert, die die S-SCAM-Funktion hinsichtlich diverser Aspekte des assoziativen Lernens und des Gedächtnisses erfordern. Verschiedene sensorische Stimuli und ein Nahrungsentzugssignal sind dabei in RIA-Interneuronen während des Lernvorgangs assoziiert, während die zusätzliche Expression von S-SCAM in glutamatergen AVA-, AVD- und womöglich auch AVE-Interneuronen bei der effizienten Gedächtniskonsolidierung erforderlich ist (d.h. die Fähigkeit der Beibehaltung der konditionierten Verhaltensänderung über einen längeren Zeitraum). Für die Gedächtniskonsolidierung sind ebenfalls die

GLR-1 exprimierenden Interneurone AVA, AVD und (wahrscheinlich auch) AVE von Wichtigkeit (Brockie et al. 2001). Da frühere Datenerhebungen darauf schließen lassen, dass RIA die Assoziation von Temperatur mit dem Fütterungsablauf vermittelt (Kuhara und Mori 2006), zeigten die Ergebnisse von Stetak und Kollegen (2009), dass RIA sowohl beim olfaktorischen, wie auch beim gustatorischen assoziativen Lernen unentbehrlich ist. RIA dürfte dazu beitragen, *C. elegans* zu befähigen, zahlreiche Einwirkungen der Umgebung mit dem Nahrungsentzug zu assoziieren und zu integrieren. Es wird vermutet, dass RIA hierbei ein Signal an andere signalgebende Interneurone wie AVA, AVD und AVE weiterleitet. Da zwischen diesen Neuronen keine direkte synaptische Verbindung existiert, nehmen Stetak et al. an, dass auch andere Neurone bei dieser Signalweiterleitung eine Rolle spielen könnten. Die Studienresultate deuten darauf hin, dass S-SCAM in RIA für die Integration solcher Umwelteinwirkungen während des Lernens eine zentrale Rolle spielt. Im Gegensatz zum von Emtage und Kollegen untersuchten Gewöhnungsverhalten (2009), steigt beim assoziativen Lernen die synaptische Sensitivität und verursacht einen dynamischen Umbau der Synapsen (Stetak et al. 2009). Es wurde gezeigt, dass S-SCAM beim assoziativen Lernen in den RIA-Interneuronen auf nicht-zellautonome Weise den dynamischen Umbau von AVA-, AVD- und AVE-Synapsen kontrolliert. Während der Gedächtniskonsolidierung jedoch reguliert S-SCAM in AVA- und AVD-Interneuronen die GLR-1-Clusterbildung zellautonom. Die Untersuchungsergebnisse lassen darauf schließen, dass verschiedene Aspekte des assoziativen Lernens und des Gedächtnisses bei *C. elegans* wahrscheinlich von den Aktionen einer ausgeprägten Untermenge von Interneuronen abhängig sind (Stetak et al. 2009). Das synaptische Gerüstprotein S-SCAM spielt bei diesen Vorgängen v.a. durch die Regulierung der iGluR-Clusterbildung an den Synapsen eine kritische Rolle. Während des assoziativen Lernens wurde beobachtet, dass sich nur die GLR-1-Clustergröße, jedoch nicht die Clusteranzahl vermindert. Dies könnte auf eine erhöhte Dichte der glutamatergen Rezeptoren im Bereich der postsynaptischen Membran hindeuten (Stetak et al. 2009).

Stetak und Kollegen (2009) wiesen auch nach, dass dieselbe S-SCAM-Domäne, die für die Interaktion mit β -Catenin HMP-2 bedeutsam ist, auch für ein langanhaltendes, konditioniertes Verhaltens gebraucht wird. Für das assoziative Lernen per se ist sie jedoch wahrscheinlich entbehrlich. Daher könnte S-SCAM als Gerüstprotein direkt oder indirekt die Signale des Glutamaterezeptors in AVA-, AVD- und AVE-Neuronen durch Interaktion mit dem Cadherin/Catenin-Komplex kontrollieren. Dies könnte beispielsweise

durch eine Umgestaltung des Aktin-Zytoskeletts und durch Veränderungen der synaptischen Struktur und Komposition geschehen (Stetak et al. 2009).

2.5.3 MAGI-1 (S-SCAM) und β -Catenin

Ein weiteres Interaktionsmolekül stellt das β -Catenin dar. β -Catenin ist Bestandteil eines Proteinkomplexes, der an der Ausbildung von Adherens Junctions (AJ) beteiligt ist. Es ist im Bereich der Neurone an den Synapsen angereichert vorzufinden und tritt dort mit N-Cadherinen und ähnlichen Molekülen in Interaktion (Uchida et al. 1996, Benson und Tanaka 1998). Des Weiteren ist es für die Verankerung des Aktin-Zytoskeletts mitverantwortlich und dürfte auch bei der Weiterleitung eines die Zellteilung inhibierenden Signals eine Rolle spielen. Eine Studie konnte aufzeigen, dass MAGI-1 unter anderem auch mit β -Catenin in Gehirnregionen reagiert und somit die Annahme besteht, dass es hinsichtlich der Organisation synaptischer Strukturen von Bedeutung sein könnte (Dobrosotskaya und James 2000). Dobrosotskaya und James (2000) wiesen nach, dass MAGI-1 mit β -Catenin, Megalin und dem Mus Musculus-neuroepithelialen Zelltransformationsgen 1 interagiert. Diese Funde lassen daher vermuten, dass β -Catenin die Lokalisation von MAGI-1 an epithelialen Zellen determiniert und folglich verschiedene, mit MAGI-1 in Aktion tretende Moleküle zu den Zell-Zell-Kontakten rekrutiert (Dobrosotskaya und James 2000). Diese Interaktion zwischen MAGI-1 und β -Catenin in Neuronen wurde auch von Nishimura und Kollegen (2002) untersucht. Dabei wurde β -Catenin und MAGI-1, das auch als „gehirnspezifisches, angiogenesisinhibitorassoziertes Protein 1“ (= Isoform von S-SCAM) bezeichnet wird (Dobrosotskaya et al. 1997, Ide et al. 1999, Dobrosotskaya und James 2000), aus Rattengehirnen (kultivierte hippocampale Neurone) coimmunopräzipitiert und eine *yeast-2-Hybrid*-Untersuchung durchgeführt. Sowohl S-SCAM als auch β -Catenin sind an den Synapsen lokalisiert und teilweise auch colokalisiert (Nishimura et al. 2000). Es wurde festgestellt, dass das C-terminale Ende von S-SCAM an das C-terminale Ende von β -Catenin binden kann. Zudem wurde getestet, inwiefern die Interaktion dieser beiden Moleküle für deren synaptisches *Targeting* von Bedeutung ist. S-SCAM ist über seine C-terminale PSD-95/DlgA/ZO-1(PDZ-)-Domäne auf die Synapsen ausgerichtet (Nishimura et al. 2002). Das *Targeting* von β -Catenin zu den Synapsen hingegen erfolgt in gürtelförmigen Wiederholungen. Bei Überexprimierung der C-terminalen Region von β -Catenin, die teilweise auf die Synapsen gerichtet ist, kommt es zur Formierung einer kleinen Anzahl von

Clustern. In Anwesenheit von überexprimiertem β -Catenin steigt die Clustermenge an den Synapsen, die vom C-terminalen Ende des S-SCAM-Moleküls geformt werden (Nishimura et al. 2002). Dies lässt vermuten, dass das synaptische *Targeting* von S-SCAM durch die Interaktion mit β -Catenin vermittelt wird (Nishimura et al. 2002).

2.5.4 MAGI-1 (S-SCAM) und Neuroligine

Neuroligine (Nrg) gehören wie die Cadherine zu den Zelladhäsionsmolekülen (CAMs), die auch in der Synapsenregion zu finden sind und dort für die Aufrechterhaltung der Synapsenintegrität von Bedeutung sind (Ichtchenko et al. 1995, Bruses 2000). Es wird vermutet, dass die Cadherine hinsichtlich der synaptischen Plastizität eine entscheidende Rolle einnehmen (Iida et al. 2004) und an β -Catenin geheftet sind, das wiederum mit S-SCAM assoziiert ist (Iida et al. 2004). Es wurde jedoch auch berichtet, dass S-SCAM nektinabhängig zu den Cadherin-basierten Adhäsionsseiten in der hippocampalen CA3-Region rekrutiert wird (Yamada et al. 2003). Es ist daher anzunehmen, dass S-SCAM auch in Abwesenheit von β -Catenin an die Cadherinseiten binden kann und womöglich als Link zwischen zwei Kategorien von Zelladhäsionsmolekülen (Cadherine und Neuroligine) fungiert (Iida et al. 2004).

Neuroligine sind Liganden für β -Neurexin (NRX) und im Bereich der postsynaptischen Dichte lokalisiert (Song et al. 1999), wo sie die heterophile Zelladhäsion an den Synapsen durch die Interaktion mit β -NRX vermitteln. Zudem induzieren sie die präsynaptische Entwicklung (Scheiffele et al. 2000, Dean et al. 2003). Es wurde nachgewiesen, dass Mutationen humaner Neuroligine bei der Autismus-Erkrankung und der mentalen Retardierung eine entscheidende Rolle spielen (Laumonnier et al. 2004). Beide Erkrankungen weisen unter anderem kognitive Einschränkungen bzw. kognitive Besonderheiten auf, die auf genetische Ursachen mit einer folgenden Störung der neuronalen Entwicklung zurückzuführen sind.

Iida und Kollegen (2004) wiesen in einer Untersuchung an hippocampalen Neuronen von Rattengehirnen nach, dass auch S-SCAM zur Interaktion mit Neuroliginen befähigt ist. Der Grund dafür ist, dass S-SCAM und PSD-95 eine ähnliche molekulare Organisation besitzen (Iida et al. 2004). Sie untersuchten unter Verwendung von primär kultivierten Neuronen von Ratten, ob Neuroligine S-SCAM zu den Synapsen rekrutieren oder ob S-SCAM die Lokalisierung von Neuroliginen bestimmt. Unter Coexpression mit S-SCAM kam es zur Formierung größerer Cluster von überexprimierten Neuroligi-

nen. Dies war bei Coexpression mit PSD-95 nicht der Fall. Die Neuroligine blockierten ausschließlich die synaptische Akkumulation von PSD-95. Während S-SCAM-Mutanten, die eine Neuroligine-bindende Region enthielten, die synaptische Akkumulation von Neuroliginen und PSD-95 behinderten, zeigte ein ähnlicher Mutant von PSD-95 keine derartigen Effekte (Iida et al. 2004). In biochemischen Studien wurde mit Hilfe der Immunopräzipitation von Rattengehirnen entdeckt, dass Neuroligine durch mehrfache Interaktionen in vivo einen Komplex mit S-SCAM und PSD-95 bilden (Iida et al. 2004). Diese Befunde implizieren, dass S-SCAM durch β -Catenin an die Synapsen gebunden wird und die synaptische Akkumulation von Neuroliginen induziert. Dies führt anschließend zu Rekrutierung von PSD-95 zu den Synapsen (Iida et al. 2004). Neuroligine binden PSD-95 und S-SCAM am zytoplasmatischen Ende und treten mit NRX über die extrazelluläre Region in Interaktion. Diese Interaktion vermittelt die Organisation prä- und postsynaptischer Komponenten und beeinflusst somit auch die präsynaptische Entwicklung (Scheiffele et al. 2000, Dean et al. 2003, Iida et al. 2004).

2.5.5 MAGI-2 und die synaptische Plastizität

In Mäusen führten spezifische Deletionen in der α -Isoform von MAGI-2 innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt zum Tode und griffen die dendritische Stachel-Morphologie an (Iida et al. 2007). Es zeigte sich, dass MAGI-2 in der Lage ist, mit einer Vielzahl von Proteinen der postsynaptischen Dichte zu interagieren. Über die präzise Funktion von MAGI-2 an den exzitatorischen Synapsen ist jedoch nur sehr wenig bekannt (Iida et al. 2007).

2.5.6 MAGI-2 und Ubiquitinierungsprozesse

Alzheimer ist eine Erkrankung, deren Inzidenzrate mit erhöhtem Alter ansteigt (Tarumi und Zhang 2014). Gekennzeichnet ist das Krankheitsbild durch zunehmende Neurodegeneration und damit verbundenen kognitiven Einschränkungen (Hardy und Selkoe 2002) wie beispielsweise einer Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses (Grady et al. 2001). Bei einer Untersuchung von Potkin und Kollegen (2009) wurde innerhalb der *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) eine genomweite Assoziationsstudie zur Identifizierung von Alzheimer-Risiko-Genen durchgeführt, an der 381 Probanden teilnahmen. Proben wurden unter Verwendung des Illumina Human610-Quad

Bead Chips genotypisiert. 516645 spezifische SNPs wurden in die Analysen mit darauffolgenden Maßnahmen zur Qualitätskontrolle einbezogen (Potkin et al. 2009). Es wurden 2 Analysen durchgeführt: eine Fall-Kontroll-Untersuchung und eine neue Methode, die sich auf Messungen der hippocampalen Atrophie mittels MRI als objektiv definierter, quantitativer Phänotyp bezog. Es wurde ein generelles, lineares Model zur Identifizierung von SNPs angewandt, bei denen es zu einer Interaktion zwischen Genotyp und der Diagnose hinsichtlich eines quantitativen Merkmals kam. Bei der Fall-Kontroll-Analyse wurde das bereits bekannte Hauptrisikogen Apolipoprotein E4 und ein neues Risikogen, TOMM40 (*translocase of outer mitochondriale membrane 40*), identifiziert (Potkin et al. 2009). Die TOMM40-Risikoallele waren dabei in AD-Erkrankten doppelt so häufig wie in gesunden Probanden vorzufinden. Die quantitative Merkmalanalyse identifizierte 21 Gene oder chromosomale Regionen mit mindestens einem SNP mit einem p-Wert kleiner 10^{-6} . Diese Regionen können als potentielle neue Kandidaten-Loci in der Ethnologie der sporadischen AD-Erkrankung in Erwägung gezogen werden (Potkin et al. 2009). Unter den weiteren assoziierten Kandidatengen, die mit der Regulation von Proteindegradation, Apoptose, neuronalem Verlust sowie neuronaler Entwicklung in Zusammenhang stehen, befand sich auch MAGI-2 (Potkin et al. 2009). Das Grundprinzip der Studie lag darin, dass die hippocampale Atrophie bei AD-Personen als objektiver zu bewerten ist und sich den Genen, die zur AD beitragen, besser annähert, als eine klinische, subjektive Diagnose von AD allein (Potkin et al. 2009). Hippocampale Atrophie wird durch neuronalen Verlust und Abnahme der synaptischen Dichte charakterisiert und vermutlich durch Akkumulation neuropathologischer *Events* zusammen mit der beobachteten Amyloid- und Taupathologie verursacht (Blurton-Jones und Laferla 2006). Die Apoptose, die Alteration der Proteinfaltung und die Degradierung durch Ubiquitinierung befinden sich unter den wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen, die der Neurodegeneration bei der AD zugrunde liegen (Neve und McPhie 2006, Camins et al. 2008, Pallas und Camins 2006, Mattson 2000, Shimohama 2000, Upadhyya und Hegde 2007, Jesenberger und Jentsch 2002, Mancuso et al. 2007). MAGI-2 und die anderen assoziierten Risikogene dürften mit diesen biochemischen, zellulären Veränderungen assoziiert sein (Potkin et al. 2009). Es wurden Zusammenhänge zwischen den hippocampalen Volumenverminderungen bei AD-Erkrankten und diversen Genen, wie u.a. MAGI-2, entdeckt (Potkin et al. 2009). Es wird dabei angenommen, dass MAGI-2 mit Ubiquitinierungsprozessen in Zusammenhang stehen könnte und somit auch die auftretende Demenz mitverantwortet. Des Weiteren spielt MAGI-2 (und

auch MAGI-1) zusammen mit Atrophin-1 (ATN-1) bei der Dentatorubralen Pallidolysianen Atrophie (DRPLA), einer Erkrankung, die durch ein Syndrom der myoklonalen Epilepsie, Demenz, Ataxie und Choreoathetose gekennzeichnet ist, eine Rolle (Wood et al. 1998). Die Vermutung besteht, dass MAGI-2 bei dem Ubiquitinierungsprozess von ATN-1 durch Verlinkung des ubiquitierenden Enzyms mit Proteinen der Plasmamembran, Neurotransmitter-Rezeptoren und Ionenkanäle von Bedeutung ist (Wood et al. 1998). Störungen des Ubiquitinsystems könnten möglicherweise zu einem Anstieg fehlgefalteter Proteinakkumulation und Zellzyklusabnormitäten sowie Apoptose führen (Bence et al. 2001).

Aufgrund dieser Ergebnisse ist es möglich, dass das MAGI-2-Gen in Assoziation mit der hippocampalen Atrophie und somit mit der Alzheimer-Erkrankung stehen könnte (Potkin et al. 2009).

2.5.7 MAGI-2 und kognitive Leistungen

Von Koide und Kollegen (2012) wurde eine Studie zur Schizophrenie und den damit verbundenen kognitiven Phänotypen und MAGI-2 durchgeführt. In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden neben der Assoziation zur Schizophrenie auch potentielle Zusammenhänge zwischen MAGI-2-SNPs und Aspekten der mit der Glutamataktivität in Verbindung stehenden kognitiven Funktion eruiert. Basierend auf den Ergebnissen einer genomweiten Assoziationsstudie in einer japanischen Population (JGWAS) (Ikeda et al. 2011) wurden 4 unabhängige SNPs selektiert und eine Studie unter Verwendung einer japanischen Stichprobe (1624 Fälle, 1621 Kontrollen) durchgeführt. Der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) wurde bei 114 Fällen und 91 Kontrollen durchgeführt. Dabei stießen Koide et al. auf signifikante Zusammenhänge zwischen 4 SNPs im MAGI-2-Locus und dem Erkrankungsrisiko für Schizophrenie. Des Weiteren wurde bzgl. der Assoziation und kognitiven Phäotypen ein signifikanter genotypischer Effekt bei rs2190665 ($p=0,034$) und eine Tendenz zur Signifikanz bei rs4729938 ($p=0,08$) beobachtet (Koide et al. 2012). Obwohl am Ende kein eindeutig aussagekräftiger Beweis für einen Zusammenhang zwischen MAGI-2-Varianten und einem erhöhten Schizophrenieerkrankungsrisiko gefunden wurde, ist es dennoch wahrscheinlich, dass diese SNPs zumindest zu einem erhöhten Risiko hinsichtlich kognitiver Phänotypen bei schizophrenen Patienten beitragen (Koide et al. 2012). Zu diesen kognitiven Phänotypen gehören: Verminderung der Prozessgeschwindigkeit, geringere Aufmerksam-

keit/Wachsamkeit, eingeschränktes Arbeitsgedächtnis, reduzierte verbale und visuelle Lernfähigkeit, Schwierigkeiten beim Lösen von Problemen und eine Verschlechterung der sozialen Kognition (Koide et al. 2012).

2.5.8 MAGIs und ERBB4

Interaktionspartner der MAGIs stellen eine wichtige Verlinkung zwischen den MAGIs und kognitiven Phänotypen im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen dar, wie z. B. Schizophrenie oder Autismus. So spielen Neureguline und der Neuregulin-Rezeptor ERBB4 sowohl genetisch wie auch funktionell eine wichtige Rolle bei der Schizophrenie (Buxbaum et al. 2008). ERBB4 ist hinsichtlich der Kognition deshalb interessant, da es bei der Entwicklung des Gehirns eine wichtige Rolle spielt und auch Zellvorgänge direkt beeinflusst (Buxbaum et al. 2008). In einer Studie von Buxbaum und Kollegen (2008) wurde unter Anwendung des *yeast-2-Hybrid* Systems zum einen nach Proteinen gesucht, die in Interaktion mit ERBB4 treten, und zum anderen auch nach Genen und Signalwegen, welche womöglich zur Suszeptibilität hinsichtlich der Schizophrenie einen Beitrag leisten. Innerhalb dieser Untersuchung konnten MAGI-Proteine als ERBB4-Bindungspartner identifiziert werden. Nachdem diese Verbindung mithilfe von Zellen nochmals bestätigt wurde, konnte gezeigt werden, dass die ERBB4-Expression alleine, wie auch zusammen mit ERBB2 und ERBB3 zu einer Tyrosin-Phosphorylierung der MAGI-Proteine führte, die durch eine Rezeptor-Aktivierung durch Neuregulin weiter gesteigert werden konnte (Buxbaum et al. 2008). Es wurde festgestellt, dass während die MAGI-Proteine mit dem Phosphotyrosin-Phosphatase-Rezeptor (RPTP-Beta) in Aktion treten, gleichzeitig eine Bindung zwischen MAGI-Protein, RPTP-Beta und ERBB4 stattfindet und es zur Ausbildung eines Phosphotyrosinkinase/Phosphotyrosinphosphatase-Komplexes kommt (Buxbaum et al. 2008). Versuche mit Zellkulturen bestätigten eine räumliche und funktionelle Verbindung zwischen MAGI-Protein, ERBB4 und RPTP-Beta. Die MAGI und RPTP-Beta kodierenden Gene wurden in einer englischen Fall-Kontroll-Studie hinsichtlich ihrer möglichen Verbindung zur Schizophrenie untersucht. Dabei wurden 1400 Teilnehmer kaukasischer Abstammung einbezogen (Buxbaum et al. 2008). Analysiert wurden zudem innerhalb des *DNA-Pools* 18 SNPs in MAGI-1, 24 SNPs in MAGI-2 und 21 SNPs in MAGI-3. Es wurde festgestellt, dass mehrere Marker bei der Untersuchung eine nominell signifikante Assoziation aufwiesen. Diese Marker wurden daher individuell genotypisiert. Es

wurden signifikante Markersignale in MAGI-1 (rs9880852, $p=0,033$), in MAGI-2 (rs2868865, $p=0,011$) und MAGI-3 (rs1230661, $p=0,028$) ermittelt. Nach Auswertung der Ergebnisse konnte nur für das RPTP-Beta kodierende Gen PRPZ1 eine Assoziation festgestellt werden. Eine genweite Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht (Buxbaum et al. 2008).

2.5.9 Assoziation von CNVs in MAGI-Genen mit psychiatrischen Erkrankungen

In einer Studie von R. Karlsson und Kollegen (2012) wurde eine mögliche Assoziation von MAGI-1 und MAGI-2 mit bipolarer Erkrankung und Schizophrenie untersucht (Karlsson et al. 2012). Diese mit kognitiven Defiziten einhergehenden Erkrankungen betreffen weltweit jeweils ca. 1% der Bevölkerung. Aufgrund der Vermutung, dass diese Krankheitsbilder auch ähnliche, gemeinsame genetische Risikofaktoren besitzen, wurde für diese Studie ein Pool aus bipolaren Patienten, Schizophreniepatienten und Kontrollen untersucht (Karlsson et al. 2012).

In der Studie wurde das Auftreten von CNVs (*copy number variations*) in 48 Familien mit an Bipolarer Störung leidenden Patienten genomweit überprüft (Karlsson et al. 2012). Zudem wurden 4084 Probanden mit bipolarer, schizoaffectiver Erkrankung und Schizophrenie hinsichtlich einer Involvierung des signifikantesten CNVs aus der familienbasierten Analyse untersucht, sowie eine zusammenfassende Analyse eigener und publizierter Daten von insgesamt 10925 Patienten durchgeführt. In der familienbasierten Analyse wurde eine ca. 200kb umfassende Deletion im 1. Intron des MAGI-1-Gens (Chromosom 3: 65, 649, 762-65, 848,146) identifiziert, die gesondert in Familien mit bipolaren Mitgliedern (6 von 6 betroffenen Individuen) auftrat. Die gepoolte Analyse zeigte 7 zusätzliche Insertionen und Deletionen von über 100kb innerhalb des MAGI-1-Gens bei den Fällen, während bei der Kontrollgruppe nur 2 solcher CNVs in MAGI-1 gefunden wurden ($p=.023$) (Karlsson et al. 2012) (Abb. 2-6). Da in einer früheren Untersuchung ein CNV im MAGI-2-Gen von an Schizophrenie erkrankten Probanden identifiziert worden war (Walsh et al. 2008), wurde auch MAGI-2 in die Studie von Karlsson und Kollegen einbezogen. In der gepoolten MAGI-2-Analyse konnten bei den erkrankten Personen 2 große Deletionen nachgewiesen werden. Bei den Gesunden waren es 2 Duplikationen. Das auf Chromosom 3p14 lokalisierte MAGI-1-Gen befindet sich in einer suggestiven *Linkage*-Region (Cichon et al. 2001, Venken et al. 2005, Etain et al. 2006, de Lara Lopez et al. 2010).

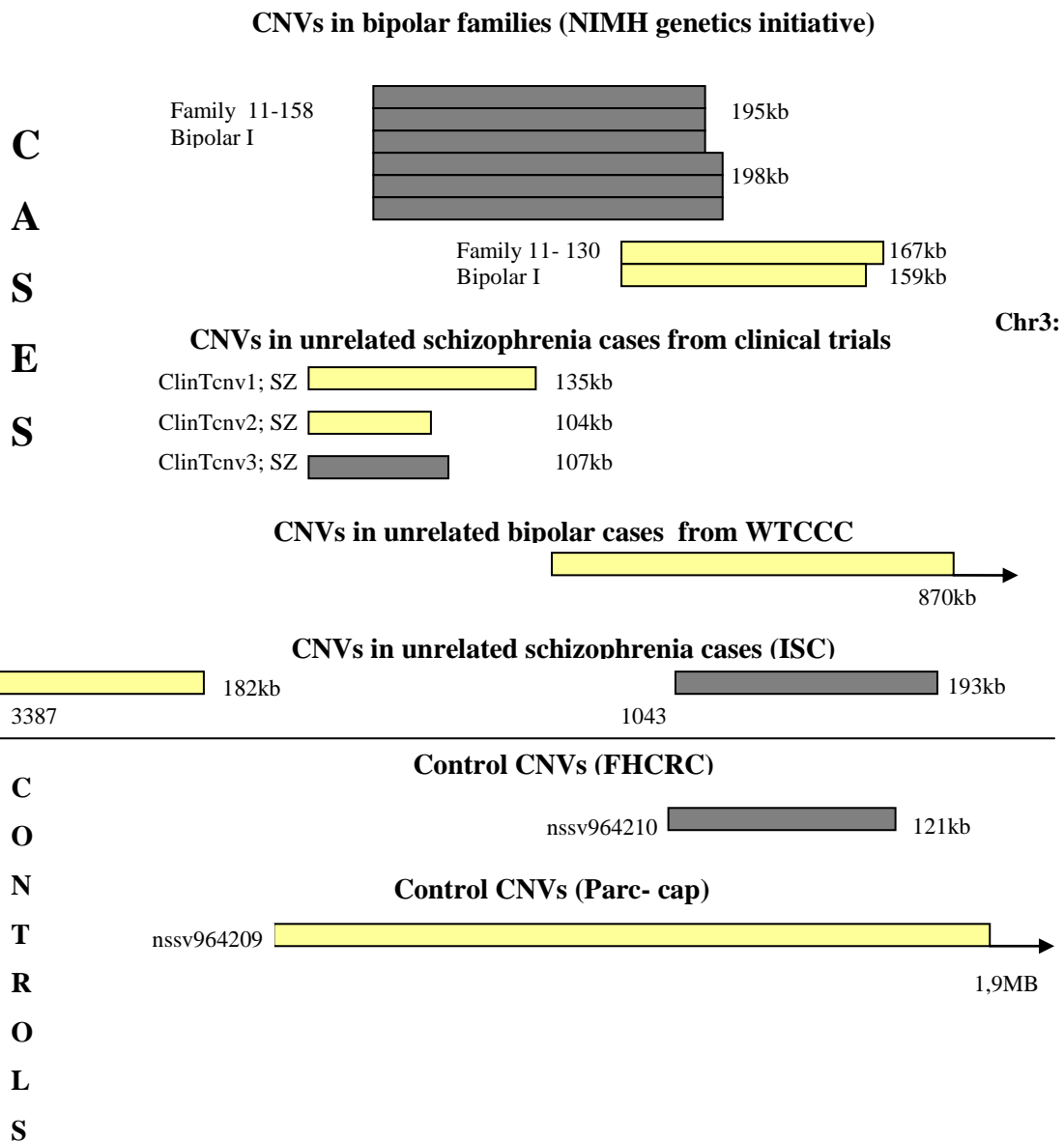


Abbildung 2-6: MAGI- 1 CNVs <100kb, die in der Studie von Karlsson et al. identifiziert wurden. Dunkle Balken: Deletionen; Helle Balken: Duplikationen; *: markiert große CNVs, die die genomische Reichweite in dieser Abbildung überschreiten; chr. 3: Chromosom 3; *FHCRC*: *Fred Hutchinson Cancer Research Center*; *ISC*: *International Schizophrenia Consortium*; *MB*: *Megabasen*; *NIMH*: *National Institute of Mental Health*; *parc-cap*: *Pharmacogenomics and Risk of Cardiovascular Disease-Cholesterol and Pharmacogenetics*; *SZ*: *Schizophrenia*; *WTCCC*: *Wellcome Trust Case Control Consortium*. Skizze nach Karlsson. (Karlsson et al. 2012)

2.5.10 Überblick der an psychiatrischen Erkrankungen beteiligten Interaktionspartner

Die für die kognitiven Defizite verantwortlichen molekularen Mechanismen sind in einem gewissen Maß auf Beeinträchtigungen der synaptischen Plastizität zurückzuführen (Stephan et al. 2009). Viele der beteiligten Schlüsselkomponenten sind synaptische Gerüstmoleküle, die u.a. der Familie der MAGUKs angehören, wie z.B. PSD-93 und PSD-95 (Bredt und Nicoll 2003). Die den MAGUKs nah verwandten MAGIs sind im Bereich synaptischer und epithelialer Junctions zu finden (Hirao et al. 1998). Jedoch ist nur MAGI-2 (S-SCAM) gehirnspezifisch (Yamada et al. 2003). Eine Interaktion mit NMDA-Rezeptoren an exzitatorischen Synapsen konnte bereits nachgewiesen werden. Frühere CNV-Analysen identifizierten Deletionen innerhalb der MAGI-2-Genkodierung bei der Schizophrenie (Walsh et al. 2008). Eine weitere Studie verwies auf eine Involvierung von MAGI-2 bei der Rekrutierung von AMPA- und NMDA-Glutamat-Rezeptoren (Deng et al. 2006). MAGI-2 befindet sich im Bereich glutamaterger Synapsen, wo es mit NMDA-Rezeptoren, Neuroligin 1 und β -Catenin in Aktion tritt. Zudem wurde berichtet, dass MAGI-2 an GABAergen Synapsen mit β -Dystroglycan (DGC) und Neuroligin 2 interagiert, was zu der Annahme führt, dass es als Link zwischen DGC und dem Neurexin-Neuroligin-Adhäsionssystem fungiert (Sassoe-Pognetto et al. 2011). Weiterhin wurde aufgezeigt, dass bei *C. elegans* eine Mutation in *magi-1* (ein dem MAGI-2 ähnliches MAGI-Protein) zu einer fehlerhaften neuronspezifischen Regulation in Bezug auf assoziatives Lernen und Gedächtnis führt (Stetak et al. 2009). Eine vollständige *magi-1*-Deletion scheint in Zusammenhang mit der erfahrungsabhängigen Regulierung des AMPAR-*Trafficking* und der Verhaltensplastizität wie auch mit Defekten bzgl. des Erwerbs des Langzeitgedächtnisses (in vivo) zu stehen (Emtage et al. 2009). In einer genomweiten Schizophrenie-Assoziationsstudie wurden in einer japanischen Population mehrere schwache Signale ($p < 0,05$) innerhalb des MAGI-2-Locus in Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten entdeckt (Ikeda et al. 2011). Koide und Kollegen (2012) untersuchten die Beziehung zwischen SNP-Varianten und dem Erkrankungsrisiko der Schizophrenie innerhalb einer japanischen Fall-Kontroll-Stichprobe und identifizierten hierbei auch Zusammenhänge zwischen Variationen in MAGI-2 und kognitiven Fähigkeiten.

Das MAGI-1-Gen kodiert für ein postsynaptisches Gerüstprotein, das mit einer Vielzahl von Molekülen interagiert, welche in der molekularen Pathologie der bipolaren Erkrankung und der Schizophrenie eine Rolle spielen (Karlsson et al. 2012). Bei diesen Mole-

külen handelt es sich u.a um Neuroligine (Iida et al. 2004), β -Catenin (Nishimura et al. 2002), den Neuregulin-Rezeptor ErbB4 (Buxbaum et al. 2008) und um Glutamatrezeptoren (Emtage et al. 2009). In einem früheren Bericht (Buxbaum et al. 2008) wurde die Interaktion von MAGI-1 und MAGI-2 mit dem Neuregulin-Rezeptor ERBB4 aufgezeigt und eine genetische Assoziation zur Schizophrenie analysiert, die sich aber nach Durchführung multipler Korrekturtests nicht bestätigen ließ. Eine andere Verbindung von MAGI-1 zu psychiatrischen Phänotypen entsteht durch seine Verbindung zu Neuroliginen, welche wiederum an Neurexine binden. Deletionen in Neurexinen und Neuroliginen wurden in der Schizophrenie und bei der Autismus-Erkrankung identifiziert (Kirov et al. 2008, Rujescu et al. 2009). Bisher ist noch unklar, ob nicht auch die bipolare Erkrankung durch derartige Unterbrechungen des Signalwegs verursacht sein könnte (Carroll und Owen 2009). Die Ergebnisse von Karlsson und Kollegen (2012) unterstützen diese Vermutung und halten weitere Neurexin-Neuroligin-MAGI-1/MAGI-2 Signalweg-Untersuchungen für angebracht. In Anbetracht der Therapieansätze bei der bipolaren Erkrankung könnte die Bindung von MAGI-1 an β -Catenin (Nishimura et al. 2002) eine Schlüsselrolle spielen, da β -Catenin von dem Gen GSK3B reguliert wird, das wiederum mit Lithium-Verabreichung regulierbar ist (Bachmann et al. 2005). Daher wurde der Glykogen-Synthase-Kinase 3- β -Catenin Signalweg zum Hauptziel therapeutischer Strategien erklärt. MAGI-1 und β -Catenin scheinen in der Zelle ähnlich vielseitige Rollen zu spielen: Organisation der postsynaptischen Proteine, Zell-Zell-Kontakte und Funktionen im Bereich des Nucleus, bei welchem das β -Catenin als transkriptioneller Co-Regulator von Bedeutung ist, während die Funktion von MAGI-1 im Nukleus noch weitgehend ungeklärt ist (Karlsson et al. 2012). Zudem stellte sich MAGI-1 kürzlich (Kranjec und Banks 2011) als Anheftungsmolekül viraler Proteine heraus, was zu einer möglichen Verbindung zwischen pränatalen, viralen Aussetzung und neurologischen Gehirnerkrankungen mit kognitiven Defiziten im Rahmen der Schizophrenie und bipolaren Erkrankungen beitragen könnte (Karlsson et al. 2012). Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass die genomweiten *Linkage*-Bemühungen hinsichtlich des bipolaren Krankheitsbildes und der Schizophrenie erfolgreich waren, da 3p14 als suggestive *Linkage*-Region bei BP identifiziert werden konnte (Venken et al. 2005). Auch bei der Schizophrenie scheint diese Region von Bedeutung zu sein (Paunio et al. 2009). Daher wären weitere Untersuchungen von CNVs in suggestiven, genomischen *Linkage*-Regionen nützlich. Karlsson und Kollegen (2012) kombinierten die Proben der 3 Gruppen (Schizophreniepatienten, schizoauffektiv und bipolar Erkrankte) und analysierten sie,

da sie der Auffassung waren, dass gemeinsame Risikofaktoren für diese psychiatrischen Krankheiten existieren. Diese Annahme wurde durch Berichte von epidemiologischen wie auch genomweiten Assoziationsdaten unterstützt (Lichtenstein et al. 2009, Consortium 2009). Die Resultate lassen vermuten, dass MAGI-1 und MAGI-2 als Bestandteil eines gemeinsamen, pathogenen Signalwegs für diese mit kognitiven Phänotypen verbundenen Erkrankungen bezeichnet werden können.

Im Gegensatz zu den MAGI-1 und MAGI-2-Genen wurden für MAGI-3 bisher keine signifikanten Assoziationen zur Kognition nachgewiesen. Da MAGI-3-Proteine auch im Gehirn (Uniprot 2012) exprimiert werden, ist ein Einfluss auf kognitive Fähigkeiten nicht auszuschließen. Hierzu wären weitere Untersuchungen erforderlich.

3 Fragestellung

Aufgrund vieler wissenschaftlicher Untersuchungen ist heute bekannt, dass die Intelligenz maßgeblich durch genetische Aspekte beeinflusst wird. Mittels Assoziationsstudien ist es auf molekularbiologischer Ebene möglich, Suszeptibilitätsgene für komplexe Eigenschaften, wie z. B. Intelligenz zu identifizieren und den von Polymorphismen ausgeübten Einfluss auf kognitive Leistungen genauer zu analysieren.

Der molekulare Aufbau und die Lokalisation der MAGIs befähigt sie dazu, mit einer Vielzahl von Interaktionspartnern, von denen einige in direktem oder indirektem Zusammenhang zu psychiatrischen Erkrankungen wie Autismus, Alzheimer oder der Schizophrenie stehen, in Verbindung zu treten. Es ist daher anzunehmen, dass auch die MAGI-Gene die mit den Erkrankungen einher gehenden kognitiven Defizite beeinflussen.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, die Polymorphismen rs9880851 in MAGI-1, rs2868865 in MAGI-2 sowie dem in MAGI-3 lokalisierten SNP rs1230661 bezüglich einer eventuellen Assoziation mit kognitiven Fähigkeiten einer Stichprobe, bestehend aus 1229 deutschen gesunden Probanden, zu überprüfen. Dazu wurden die Teilnehmer dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest in seiner Revision von 1999 unterzogen und eine genetische Analyse mit Bestimmung der Allel- und Genotypfrequenzen durchgeführt.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser Assoziationsstudie wurden 1229 aus dem Raum München stammende, gesunde Probanden untersucht. Diese Personen wurden per Zufallsverfahren mit einem Informationsschreiben auf die Studie aufmerksam gemacht und innerhalb eines mehrstufigen Auswahl-Prozedere gescreent, um sicherzustellen, dass alle Teilnehmer den vorgegeben Kriterien in physischer und psychischer Hinsicht entsprechen. Die SNPs rs9880851, rs2868865 sowie rs1230661 innerhalb der MAGI-Gene 1-3 wurden genotypisiert und hinsichtlich einer Assoziation zwischen den unterschiedlichen Genotyp und Allelfrequenzen zur Kognition mit Hilfe des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R) geprüft.

4.1.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung

Die Studie wurde von der Sektion für Molekulare und Klinische Neurobiologie unter der Leitung von Professor Dr. D. Rujescu an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München durchgeführt. Die auf freiwilliger Basis teilnehmenden Probanden wurden über Art, Umfang und Zielsetzung der Studie aufgeklärt. Zudem wurde allen Teilnehmern eine Anonymisierung der erhobenen Daten und entnommenen Blutabnahmen zugesichert. Durch das Unterzeichnen der Einverständniserklärung zur Studiendurchführung wurde die Zustimmung der Probanden eingeholt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt.

4.2 Studienteilnehmer

Als Probanden dienten Personen zwischen 18–65 Jahren mit deutscher Herkunft (Eltern und Großeltern der Person mussten aus Deutschland stammen), die per Zufallsverfahren über zuvor vom Einwohnermeldeamt in München zur Verfügung gestellten Adressen, angeschrieben wurden. In das Probandenkollektiv wurden ausschließlich Personen aufgenommen, die weder miteinander verwandt waren, noch neuropsychiatrische und neurologische Erkrankungen aufwiesen. Auch bei leiblichen Familienangehörigen der Probanden mussten psychiatrische, wie auch bestimmte neurologische Beschwerden ausge-

geschlossen sein. Um dies zu gewährleisten wurden die Kontrollprobanden in einem mehrstufigen Auswahlverfahren rekrutiert. Die folgende Tabelle 4-1 zeigt die Anzahl an männlichen und weiblichen Probanden für den jeweiligen, zu untersuchenden SNP.

Tabelle 4-1: Aufteilung der Studienteilnehmer

SNP	Teilnehmer weiblich	Teilnehmer männlich
rs9880851 (MAGI-1)	666	563
rs2868865 (MAGI-2)	663	555
rs1230661 (MAGI-3)	660	559

4.2.1 Telefonscreening

Nach Eingang einer positiven Rückantwort auf ein Einladungsschreiben, in welchem die Hintergründe und Ziele der Studie dargestellt wurden, wurden die Interessenten telefonisch kontaktiert und mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens hinsichtlich einer möglichen Studienteilnahme überprüft. Innerhalb dieses Telefonscreenings sollte bei den Teilnehmern und deren biologischen Verwandten neuropsychiatrische sowie hirnorganische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Zudem wurden Fragen bezüglich Medikamenteneinnahme, Medikamenten- und Drogenmissbrauch und Alkoholkonsum gestellt. Anamnestisch wurden auch eventuell vorliegende affektive Erkrankungen, sowie auch Angststörungen, Essprobleme und Suizidversuche abgeklärt.

Lag keiner der genannten Befunde bei dem Probanden bzw. dessen leiblichen Verwandten vor, wurde als nächster Schritt ein Anamnesebogen versendet.

4.2.2 Anamnese, Teil 1

In dem Anamnesebogen sollte die Person Auskünfte zur Abstammung ihrer Familie, Vorerkrankungen sowie zu bereits telefonisch abgefragten, studienrelevanten, affektiven Störungen, psychiatrischen und psychosomatischen Beschwerden, Abhängigkeiten (Rauchen, Alkohol, Medikamente etc.) und Suizidalität darlegen. Auch nach allgemeinen Angaben wie Geburtsort, Alter, Ausbildung und Beruf, Familienstand, Größe, Gewicht und Händigkeit wurde gefragt. Zudem wurde innerhalb des Fragebogens eine ausführliche biographische Anamneseerhebung der Blutsverwandtschaft durchgeführt, in welcher ebenfalls Angaben zu Ausbildung, Beruf, Gesundheitszustand, nervenärztlicher Behandlung, Psychiatrieaufenthalten und Suizidversuchen gemacht werden sollten.

Ergab sich hierbei eine psychiatrische oder relevante körperliche Erkrankung der Testperson selbst oder einer der Blutsverwandten, wurde die Person aus der Studie ausgeschlossen. Diejenigen Probanden, die den Kriterien der Studie gerecht wurden, wurden zu einem ausführlichen Gespräch in die Klinik eingeladen (Klinisches Interview).

4.3 Klinisches Interview

Das klinische Interview wurde in folgende Abschnitte eingeteilt:

- Körperliche Untersuchung
- Mini-Mental-State-Test (MMST, bei >60 Jahre)
- Strukturiertes klinisches Interview I und II (SKID I und II)
- Family History Assessment Module (FHAM)
- Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)
- Wortschatz-Test (WST)
- Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)
- Anamnese Teil 2

4.3.1 Körperliche Untersuchung

Zu Beginn des Interviews fand eine standardisierte körperliche Untersuchung des Probanden statt um nochmals studienrelevante Beschwerden und Krankheiten auszuschließen. Getestet wurden hierbei das Hörvermögen und die Manumotorik. Neurologisch wurden zusätzlich die Hirnnervenfunktion, Reflexe und Koordination geprüft.

4.3.2 Mini-Mental-State-Test (MMST)

Bei Probanden, die 60 Jahre und älter waren wurde der *Mini-Mental-State-Test* nach Folstein (Folstein et al. 1975), kurz MMST, durchgeführt. Anhand dieses Tests lassen sich kognitive Störungen feststellen. Dazu dienen 30 Aufgaben, die sich auf Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Verständnis und Sprachfähigkeit, Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen beziehen. Dieser Test wird zur Abklärung von Demenzerkrankungen und deren Verlauf, wie auch der Wirksamkeit von entsprechenden Medikamenten verwendet. Für jede Aufgabe, die der Proband mit Erfolg

absolviert, wird 1 Punkt vergeben, so dass eine Gesamtpunktzahl von 30 Punkten erreicht werden kann.

Für die Teilnahme an der Studie musste der Proband in mindestens 26 Aufgaben erfolgreich sein.

4.3.3 Strukturiertes klinisches Interview I und II (SKID I und II)

Hierbei wurde die deutsche Version des Strukturierten Klinischen Interviews zur Exploration entsprechend der Einteilung des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) der *American Psychiatric Association* in seiner 4. Revision, 1994 (Wittchen et al. 1997) angewendet. SKID I als semi-strukturiertes klinisches Interview dient zur Erfassung der DSM-IV Achse I-Störungen und bezieht sich somit auf die Psychopathologie. Dabei werden alle DSM-IV-Diagnosen berücksichtigt, die besonders häufig in der klinischen Praxis auftreten. Zu diesen gehören:

- Affektive Störungen
- Psychotische Störungen
- Substanzmissbrauch und –abhängigkeit
- Angststörungen
- Somatoforme Störungen
- Essstörungen
- Anpassungsstörungen

Der SKID II (Wittchen et al. 1997) erfasst Persönlichkeitsstörungen auf der DSM-IV Achse II. Der Untersucher kann mithilfe des SKID II (Wittchen et al. 1997) feststellen, ob bei der Testperson eine selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzistische, Borderline- oder antisoziale Störung oder Neigung vorliegt. Zusätzlich wurden Fragen zu psychosozialen Beeinträchtigungen (DSM-IV Achse IV) gestellt und eine Einschätzung der globalen Leistungsfähigkeit vorgenommen (DSM-IV Achse V). Dabei wurde zwischen derzeitigen und früheren Belastungsfaktoren unterschieden.

Litt der Proband unter einer psychiatrischen Störung und/oder einer Persönlichkeitsstörung, wurde er aus der Studie ausgeschlossen.

4.3.4 Family History Assessment Module (FHAM)

Das *Family History Assessment Module* (Rice et al. 1995), auch FHAM genannt, wurde zur Exploration psychiatrischer Diagnosen bei der leiblichen Verwandtschaft des Probanden verwendet. Die Familienangehörigen wurden in Verwandte 1. Grades (Mutter, Vater, Bruder etc.), 2. Grades (Großeltern, Onkel, Tante etc.) und 3. Grades (Cousine, Cousin etc.) eingeteilt. Die Testperson schied aus der Studie aus, wenn einer der leiblichen Verwandten der genannten Kategorien in den folgenden Punkten beeinträchtigt war:

- Drogen- und Medikamentenmissbrauch
- Alkoholabusus
- Depression
- Manie
- Schizophrenie
- Antisoziale Tendenzen oder neurotische Störungen
- Psychiatrische Behandlung oder stationärer Psychiatrieaufenthalt
- Suizidversuch oder vollendeter Suizid

4.3.5 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)

Als nächster Schritt wurde das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) (Richter und Guthke 1996) als strukturiertes Interview zur Erfassung erlebter kritischer Lebensereignisse und Lebensbelastungen sowie deren Einfluss auf bestimmte Lebensziele retrospektiv durchgeführt. Der LEBI setzt sich aus 2 Teilen zusammen, wobei der 1. Teil aus 50 Lebensereignissen und –belastungen für Personen zwischen 18 und 60 Jahren und einem zusätzlichen Abschnitt mit zehn spezifischen Ereignissen für Studenten besteht.

Die Lebensereignisse beziehen sich auf folgende Bereiche:

- allgemeine soziale Situation
- Beruf
- Beziehungssituation
- Familie
- Traumatische Ereignisse

Im 2. Teil befindet sich eine Tabelle mit 16 Lebenszielen bzw. Werten. Ziel ist es, den Einfluss eines Belastungsgrades, hervorgerufen durch kritische Lebensereignisse, auf individuell wichtige Lebensziele zu eruieren. Die Auswertung erfolgte durch Summierung und Multiplikation der Punktwerte, die in einem standardisiertem Bewertungsprotokoll berechnet wurden und anhand derer schließlich die Belastungswerte erfassen werden konnten.

Anhand dieser Auswertung konnte sich der Interviewer einen Überblick über die Eigenschaften der Person sowie über Ereignismerkmale und die Bewältigung kritischer Lebensphasen verschaffen.

Stellten sich hierbei ungewöhnliche Persönlichkeitsstrukturen heraus, war die weitere Teilnahme der Testperson an der Untersuchung nicht möglich.

4.3.6 Wortschatztest (WST)

Der Wortschatztest (WST) dient der schnellen Einschätzung von verbaler Intelligenz und Sprachverständnis. Er wird sowohl bei der Verlaufskontrolle der Alzheimer-Erkrankung wie auch zur Darstellung des ursprünglichen Intelligenzniveaus eingesetzt.

In diesem Testabschnitt befindet sich in einer Gruppe von erfundenen Wörtern jeweils ein existierender Begriff, den der Proband ausfindig machen muss. Jede Gruppe besteht aus 6 Wörtern in einer von 42 Zeilen, wobei der Schwierigkeitsgrad von Gruppe zu Gruppe ansteigt. Für jedes richtig erkannte Wort erhält der Proband einen Punkt. Somit können maximal 42 Rohpunkte erzielt werden. Die Testresultate gelten als weitgehend altersunabhängig und steigen bei höherem Bildungsgrad an (Herzfeld 1994). Hinsichtlich der Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Studie gab es hierzu keine Begrenzungen.

4.3.7 Anamnese, Teil 2

Die Probanden wurden nach Beendigung des klinischen Interviews gebeten, einen weiteren Fragebogen mit nach Hause zu nehmen und dort auszufüllen. Innerhalb dieses Fragebogens wurde neben Schulabschluss und Beruf auch nach Familienstand, Wohnort, sowie der Lebensgeschichte des Studienteilnehmers gefragt. Des Weiteren enthielt der Bogen das *Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2* (MMPI-2), wobei vor der Aushändigung eine genaue Unterweisung des Probanden hinsichtlich der Anwendung durchgeführt wurde. Beim MMPI-2 handelt es sich um eine überarbeitete, neue Version

des 1943 von Hathaway und McKinley publizierten *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*. Die heute existierende Version wurde 2000 deutschsprachig herausgegeben. Darin müssen vom Probanden 567 *Items* mit „Trifft zu“ bzw. „Trifft nicht zu“ beantwortet werden. Der MMPI hilft dabei einen möglichst vollständigen Eindruck von Persönlichkeit und Psychopathologie zu erhalten. Wurden hierbei dennoch psychiatrische oder physisch relevante Erkrankungen oder Störungen der Person oder der Angehörigen festgestellt, wurde die Person aus der Studie ausgeschlossen.

4.3.8 Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)

Zur Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde bei allen Probanden zusätzlich zum Klinischen Interview der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) (Tewes 1994) durchgeführt. Bei dem Test handelt es sich um die neu überarbeitete Version (1991) des HAWIE, der 1956 von Hardesty und Lauber, in Anlehnung an die Wechsler-*Adult-Intelligence-Scale* (WAIS-R), veröffentlicht wurde. Diese Revision des HAWIE orientiert sich an der revidierten Form der WAIS (WAIS-R, 1981).

Der HAWIE-R setzt sich aus 11 Untertests zusammen, die sich wiederum in einen Verbalteil mit 6 Tests und einen Handlungsteil mit 5 Tests unterteilen lassen (Tab. 4-2).

Tabelle 4-2: Aufbau des Handlungs- und Verbalteils

Verbalteil	Handlungsteil
Allgemeines Wissen	Bilderergänzen
Zahlennachsprechen	Bilderordnen
Wortschatztest	Mosaiktest
Rechnerisches Denken	Figurenlegen
Allgemeines Verständnis	Zahlensymboltest
Gemeinsamkeiten finden	

4.3.8.1 Der Verbalteil

Allgemeines Wissen:

Im Testabschnitt „Allgemeines Wissen“ werden dem Probanden 24 Fragen mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad bezüglich des Allgemeinwissens gestellt. Für jede richtig beantwortete Frage erhält der Teilnehmer 1 von 24 erreichbaren Punkten.

Es gilt hierbei dasjenige Wissen zu prüfen, das sich ein Mensch mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann (Matarazzo 1982). Das Resultat dieses Tests gibt Auskunft über die Aufgeschlossenheit des Studienteilnehmers gegenüber der Umwelt und seinen kulturellen Erfahrungen (Zimmermann et al. 1973). Obwohl die Leistungsfähigkeit des Probanden in diesem Testabschnitt stark von seiner Bildung abhängt, können dessen intellektuelle Fähigkeiten mit diesem Untertest gut eingeschätzt werden. Die Fragen wurden daher ganz bewusst simpel formuliert, um die Leistung vom Umfang des Wortschatzes abzugrenzen (Tewes 1994). Nach 5 falsch oder unbeantworteten Fragen in Folge wird der Test abgebrochen.

Zahlennachsprechen:

Der Abschnitt „Zahlennachsprechen“ wird in 2 Bereiche unterteilt, innerhalb derer dem Probanden Zahlen vorgelesen werden. Der 1. Bereich beinhaltet das Nachsprechen einer immer länger werdenden Zahlensequenz vorwärts, der 2. das Wiederholen der Sequenz rückwärts. Die Zahlenabfolge verlängert sich nach jedem erfolgreichen Durchgang um eine Zahl. Kann die Versuchsperson die Zahlensequenz exakt wiedergeben erhält sie einen Punkt. Scheitert sie hingegen zweimal hintereinander beim Nachsprechen zweier gleich langer Zahlenfolgen führt dies zum Testabbruch. Insgesamt können 28 Rohpunkte erreicht werden.

Dieser Untertest trägt dazu bei, die Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit der Versuchsperson zu prüfen. Bezüglich der intellektuellen Eigenschaften des Probanden ist dieser Leistungsabschnitt weniger aussagekräftig, da schlechte Resultate auch auf eine erhöhte Testangst zurückgeführt werden können (Wechsler 1939). Jedoch sind Leistungsausfälle klinisch zu berücksichtigen, da diese hinsichtlich hirnerkrankungen und Schäden von Bedeutung sind (Matarazzo 1982).

Wortschatztest:

Der Untertest „Wortschatztest“ besteht aus 32 Wörtern mit steigendem Schwierigkeitsgrad, deren Bedeutung der Proband mithilfe von Synonymen zu umschreiben bzw. mit eigenen Worten zu erklären hat. Für jede richtige Antwort bekommt der Proband 1 Punkt, so dass eine maximale Punktzahl von 32 erreicht werden kann.

Eine Liste mit verschiedenen Möglichkeiten zur Beantwortung der Fragen steht dem Interviewer bei der Punktevergabe zur Verfügung. Definiert der Proband 5 hintereinander folgende Begriffe falsch oder gar nicht, ist der Untertest beendet.

Sinn dieses Tests ist es, sprachliche Kenntnisse, Ausdrucksvermögen und die verbale Ausdrucksstärke zu analysieren. Zur Exploration der allgemeinen Intelligenz der Versuchsperson eignet sich dieser Untertest besonders gut. Die Lernfähigkeit und Informationsbreite der Testperson wird an dem Bestand der sprachlichen Kenntnisse gemessen (Matarazzo 1982) und ist vom Lebensalter weitgehend unabhängig.

Rechnerisches Denken:

Bei dem Untertest „Rechnerisches Denken“ handelt es sich um 14 mathematische Aufgaben, die dem Probanden nach und nach vorgelesen werden und die er im Kopf zu berechnen hat. Auch hier steigt die Schwierigkeit zunehmend an.

Bei den Aufgaben 1 bis 9 wird pro richtige Antwort ein Punkt vergeben, während bei den restlichen 5 unter Berücksichtigung der Beantwortungszeit maximal 2 Punkte erzielt werden können. Wird die Zeitgrenze, die je nach Aufgabe variiert, überschritten bzw. nennt der Proband eine falsche Antwort, gilt die Rechnung als nicht gelöst. Wird 3x hintereinander falsch oder zu lange berechnet, führt dies zum Abbruch des Testabschnitts. Es können insgesamt 19 Rohpunkte erreicht werden.

Mithilfe dieses Tests soll geprüft werden, inwiefern der Proband in der Lage ist, numerische Operationen durchzuführen bzw. eine Aussage über die allgemeine Intelligenz, die Fähigkeit zur Konzentration (Rapaport 1953), sowie das Arbeitsgedächtnis getroffen werden (Kaufman und Lichtenberger 1999). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass dieser Untertest von der schulischen und beruflichen Bildung der Person abhängig ist, da er die Beherrschung der Grundrechenarten voraussetzt (Matarazzo 1982).

Allgemeines Verständnis:

Es werden bei dem Test „Allgemeines Verständnis“ 13 Fragen gestellt, die zunehmend schwieriger werden. Anhand einer Antwortenliste ist es dem Interviewer möglich, die Qualität der Antwort des Probanden auf die entsprechende Frage mit 0, 1 oder 2 Punkten zu bewerten. Maximal 26 Rohpunkte sind erreichbar. Abbruch erfolgt nach 4 falsch oder nicht beantworteten Fragen in Folge.

Der Untertest soll nicht nur die Fähigkeit zum logischen Denken (Wechsler 1939) und Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge untersuchen, sondern auch die Fähigkeit prüfen, Erfahrungen richtig zu nutzen (Tewes 1994). Durch das Untersuchen von gebräuchlichen Verhaltensregeln kann soziale Intelligenz gemessen werden (Kaufman und Lichtenberger 1999).

Auch bei diesem Prüfungsabschnitt wurde auf eine möglichst einfache Formulierung der Fragen geachtet (Blöink 2006).

Gemeinsamkeiten finden:

Es werden der Testperson 2 Begriffe genannt, für die sie eine Gemeinsamkeit bzw. einen Oberbegriff finden muss.

Auch hier wird die Antwort mithilfe eines Handbuchs je nach Richtigkeit mit 0, 1, 2 Punkten bewertet. Somit kann neben einer quantitativen Analyse auch die Qualität der Antwort untersucht werden (Tewes 1994). Bei 16 Wortpaaren, deren Schwierigkeit laufend ansteigt, können somit maximal 32 Rohpunkte erzielt werden.

Getestet werden sollen sowohl das allgemeine Abstraktionsvermögen, Wortschatzkenntnisse, wie auch die Fähigkeit des verbalen Ausdrucks (Furth und Milgram 1965). Zudem muss der Proband assoziatives Denken unter Beweis stellen (Zimmermann et al. 1973).

Auch hier wird der Test nach vier hintereinander falsch oder unbeantworteten Fragen beendet.

4.3.8.2 Der Handlungsteil

Bilderergänzen:

Dem Probanden werden im Test „Bilderergänzen“ 17 Bildvorlagen gezeigt, in denen jeweils ein wichtiges Detail fehlt. Diese müssen innerhalb einer Zeitspanne von 20 Sekunden entdeckt, gezeigt oder benannt werden. Es können insgesamt 17 Punkte vergeben werden, wobei nach 3 Falschaussagen oder dreimaliger Nichtbeantwortung in Folge es zum Testabbruch kommt.

In diesem Fall wird die Begabung untersucht, bei visueller Vorlage d.h. Formen, Figuren und Gegenständen, wichtige von unwichtigen Details zu differenzieren (Wechsler 1939), sowie die Fähigkeit bekannte Gegenstände zu identifizieren. Das Testresultat ist abhängig von der Vertrautheit mit der jeweiligen Sache (Matarazzo 1982) und differenziert daher im unteren Intelligenzniveau (Zimmermann et al. 1973). Es existieren nur wenige Validitätsstudien zu diesem Untertest (Tewes 1994).

Bilderordnen:

Für den Test „Bilderordnen“ werden der Testperson zehn Bilderserien, bestehend aus Kärtchen, vorgelegt. Diese erhält nun die Aufgabe, die vor ihr liegende ungeordnete Kärtchenreihe, innerhalb einer gewissen Zeitspanne, so zu positionieren, dass sich eine sinnvolle Erzählung ergibt. Je nach Lösungszeit und Anordnung der Bilderserie sind im 1. Durchgang maximal 2 Punkte erzielbar, bei den weiteren 9 bis zu 6 Punkte. 56 Rohpunkte können insgesamt vergeben werden. Die Durchführung des Tests muss nach 4 falsch angeordneten Bildersequenzen oder bei Zeitüberschreitung eingestellt werden.

Beurteilt wird die Fähigkeit des Probanden, die Gesamtsituation auf visuellem Wege zu erfassen und die einzelnen Aspekte gemäß ihrer Wichtigkeit richtig zu bewerten (Wechsler 1939).

Diejenigen Teilnehmer, die in diesem Testabschnitt eine gute Bilanz erzielen, sind selten kognitiv beeinflusst, unabhängig davon, ob die restlichen Testergebnisse gering ausfallen (Matarazzo 1982).

Mosaik-Test:

Zur Durchführung des „Mosaik-Tests“ stehen 9 identische, mehrfarbige Würfel zur Verfügung, deren Seiten entweder aus einfarbigen oder zweifarbigen Flächen bestehen. Mit diesen bunten Würfeln sollen nun gewisse Muster gelegt werden, die als Vorlage auf 9 Kärtchen aufgedruckt sind. Die Muster werden in Bezug auf die Legetechnik zunehmend komplizierter und umfangreicher. Anfangs erhält der Proband 4 Würfel, nach der 5. Aufgabe oder Mustervorlage kommen die restlichen 5 Würfel hinzu. Auch hier muss die Testperson die Lösung innerhalb einer gewissen Zeit gelegt haben. Gelingt ihr dies 3 mal hintereinander nicht, oder ist das Muster falsch gelegt, ist der Untertest beendet. Für die ersten beiden Muster gibt es je nach Lösungszeit maximal 2 Punkte, für Muster 3 und 4 maximal 6 Punkte und für die Muster 5-9 höchstens 7 Punkte. Es sind insgesamt 51 Rohpunkte erreichbar. Die Fähigkeit Formen wahrzunehmen, sie zu analysieren und gedanklich alles in einzelne Bausteine zu separieren, spielt hier eine große Rolle (Matarazzo 1982). Somit wird vor allem räumliches Vorstellungsvermögen und Kombinationsfähigkeit untersucht. Der Untertest eignet sich vor allem als Parameter für problemlösendes Denken (Davis et al. 1966) und zeigt außerdem wie der Proband unter Zeitdruck handelt (Doppelt und Wallace 1955).

Figurenlegen:

Bei dem Test „Figurenlegen“ erhält der Studienteilnehmer die Aufgabe, aus diversen Einzelteilen bestimmte Figuren, ähnlich wie bei einem Puzzle, zusammenzulegen. Insgesamt sind es 4 Figuren, die er in einem bestimmten Zeitraum zusammensetzen soll. 41 Rohpunkte können bei diesem Testabschnitt erzielt werden. Wird jedoch die Zeit überschritten führt dies zum Testabbruch. Der Test soll die nonverbale Organisation der Intelligenz repräsentieren (Cohen 1952) und prüft zusätzlich die Wahrnehmungsfähigkeit und Wiederherstellung konkreter Figuren (Matarazzo 1982). Zudem ist es möglich die Arbeitsweise des Teilnehmers qualitativ zu analysieren, indem geprüft wird, ob der Proband nach Versuch und Irrtum oder zielorientiert handelt (Tewes 1994).

Zahlen-Symbol-Test:

Dem Teilnehmer wird für den „Zahlen-Symbol-Test“ eine Tabelle vorgelegt, die aus mehreren Reihen mit übereinander platzierten 2er Kästchen besteht. Im oberen Kästchen befindet sich eine Zahl von 1 bis 9, die unteren Kästchen sind leer.

Zudem erhält der Proband eine Legende, in der jeder dieser Zahlen ein bestimmtes Strichsymbol zugeordnet ist. Er bekommt die Anweisung in die leeren Kästchen in der Zahlentabelle die richtigen Symbole einzutragen. Dabei wird ihm ein Zeitfenster von 90 Sekunden zur Verfügung gestellt, in dem er so viele Kästchen wie nur möglich der Reihe nach ausfüllen soll. Die Auswertung erfolgt mit einer Schablone. Maximal 93 Punkte können erzielt werden. Zu bedenken ist hierbei, dass die Leistung an das Ausmaß der emotionalen Belastbarkeit (Matarazzo 1982) und an das Alter gebunden ist (Tewes 1994).

Bei diesem Test wird die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit und die Konzentrationsfähigkeit bei Routineaufgaben registriert (Tewes 1994, Hilger und Kasper 2002).

4.3.8.3 Testauswertung

Die Auswertung aller Untertests erfolgte auf der Basis des Manual von Tewes (1994). Für jeden einzelnen Testabschnitt wurden die einzelnen Punkte summiert und stellten somit den Rohwert für den jeweiligen Untertest dar.

Die jeweilige Maximalpunktzahl kann aus der Beschreibung der einzelnen Subtests entnommen werden. Anschließend wurden die berechneten Rohpunktsummen anhand einer Umrechnungstabelle in äquivalente Wertepunkte transformiert, welche einen Mittelwert von 10 Punkten und eine Standardabweichung von 3 Punkten enthielt. Somit war es möglich, die Leistungen des Probanden in den einzelnen Tests miteinander zu vergleichen.

Bei der Umwandlung der Rohpunkte in Wertepunkte wurde zwischen den Wertepunkten A und den Wertepunkten B unterschieden.

Wertepunkte A:

Unter den Wertepunkten A versteht man die Abweichungswerte von den Erwartungswerten der Altersgruppe 24-34 Jahren. Nach Wechsler wird die Wertepunktsumme A anhand von speziellen Altersgruppentabellen für jede Alterskategorie entsprechend in IQ-Werte umgewandelt. Diese spezifischen IQ-Werte weisen einen Mittelwert von 100 Punkten und eine Standardabweichung von 15 Punkten auf.

Wertepunkte B:

Ein Vergleich der Rohwerte mit anderen Referenzgruppen ist mit den Wertepunkten B möglich. Beispielsweise können somit Wertepunkte für die Abweichung von Altersnormen eingetragen werden oder die Wertepunkte der Testpersonen mit Abitur bzw. Hochschulabschluss verglichen und untersucht werden.

IQ-Werte:

Eingeteilt wird in Verbal-IQ (Summe der erzielten Wertepunkte der 6 Subtests), Handlungs-IQ (Summe der erzielten Wertepunkte der 5 Subtests) und Gesamt-IQ (Summe aller Subtests).

Die allgemeine Intelligenz wird durch den Gesamt-IQ repräsentiert. Unterschiede zwischen Verbal- und Handlungs-IQ deuten auf entweder mehr handlungsorientierte oder eher verbal-theoretische Fähigkeiten hin. Bei vermindertem Leistungsnachweis sollten stets milieuspezifische Einflüsse und mögliche krankheits- und verletzungsbedingte Behinderungen untersucht werden (Tewes 1994). Zudem werden bei der Auswertung altersspezifische Gruppen berücksichtigt.

Die Analyse von Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ wird durch beinahe alle faktorenanalytischen Studien bzw. Untersuchungen gerechtfertigt (Blöink 2006).

4.4 Labormethoden

Die Extraktion der genomischen DNA aus Vollblut sowie die anschließende Genotypisierung erfolgte nach etablierten Protokollen der Sektion Molekulare und Klinische Neurobiologie.

4.4.1 DNA-Extraktion

Zur Untersuchung der Polymorphismen rs9880851, rs2868865 und rs1230661 wurde bei allen Kontrollprobanden mittels EDTA-Monovetten eine venöse Blutabnahme durchgeführt. Unter Verwendung des QiaAmp DNA *Blood Maxi Kits* (Quiagen 2005) wurde aus ca. 5-10ml Blut die genomische DNA extrahiert. Das Blut wurde nach der Entnahme bis zur Extraktion bei -80°C gelagert.

Vorbereitung der Blutproben und Zelllyse:

Nachdem das EDTA-Blut bei Raumtemperatur aufgetaut worden war, wurden zu jeweils 5-10ml Vollblut 500µl Proteinase K zur Lysierung der Leukozyten und der damit induzierten Freisetzung von Nukleinsäuren hinzugegeben. Mit der dadurch einsetzenden Verdauung und Degradierung der Proteine zu kleineren Fragmenten, war die DNA leichter zugänglich.

Als nächster Schritt wurden 12ml eines Guanidin-HCL-haltigen AL-Puffers hinzugefügt. Anschließend wurde die Lösung 1min lang auf dem Vortexer vermischt. Danach erfolgte die Inkubation des Gemisches in einem Wasserbad bei 70°C für 30min um einen maximalen DNA-Gewinn zu erreichen.

Adsorption der DNA an der Silikagel-Membran:

Damit es zu einer Ausfällung der DNA auf dem Säulenmaterial kam, wurde der Lösung 10 ml 100% iges Ethanol zugeführt und auf einem Vortexer 2min lang vermischt.

Die DNA-Lösung wurde anschließend auf die Silikagelmembran aufgebracht und 3min lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert. Ph-Wert und Salzbedingungen stellten sicher, dass eine Bindung zwischen Proteinen und der DNA auszuscheiden war. Somit konnte ausschließlich eine Adsorption der DNA an der Silikagel-Membran gewährleistet werden.

Reinigung der DNA:

Zur Entfernung von RNA- und Protein-Verunreinigungen mit der Säule wurde diese zuerst mit 5ml des AW 1-Puffer (Quiagen 2005) versehen, 2min lang bei 4000rpm bei Raumtemperatur zentrifugiert und anschließend unter Zugabe von 5ml ethanolhaltigem

Waschpuffer (AW 2) zur Ablösung der Guanidiums Salze 15min lang erneut bei 4000rpm und Raumtemperatur zentrifugiert.

Elution der DNA von der Silikamembran:

Durch direktes Aufbringen von 1,5ml AE-Puffer (Tris-Puffer, pH- > 9,0) auf die Silikamembran mit einer Pipette erfolgte die Elution der DNA. Um den DNA-Ertrag zu maximieren, wurde die Membran für 5min bei Raumtemperatur inkubiert und bei 5000rpm 2 min lang zentrifugiert. Durch den basischen pH-Wert des Puffers konnte eine Loslösung der zuvor unter sauren Verhältnissen gebundenen DNA hervorgerufen werden.

Die durch diesen Vorgang gewonnene DNA wurde danach bei – 80°C gelagert bzw. für die Genotypisierung verwendet (Abb. 4-1).

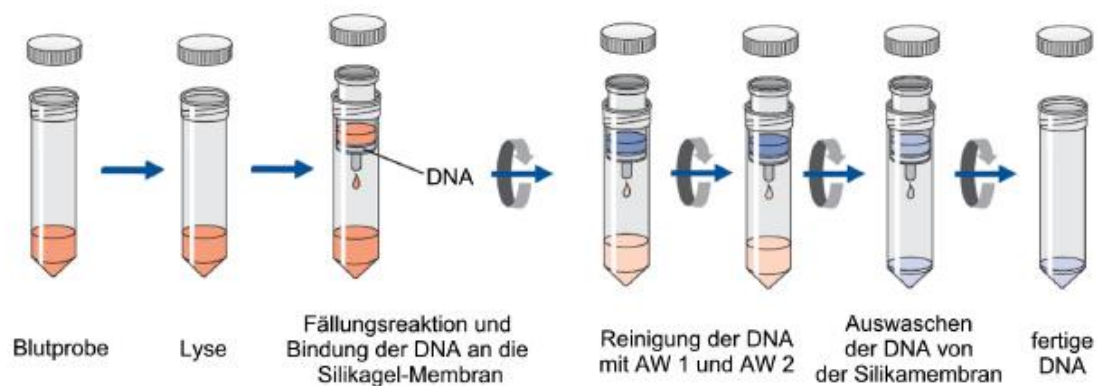


Abbildung 4-1: DNA-Extraktion gemäß der Anleitung des QiaAmp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbook (Quiagen 2005)

4.4.2 Bestimmung der DNA-Konzentration

Die für die Polymerase-Kettenreaktion notwendige Quantifizierung der DNA wurde mit der PicoGreen Methode durchgeführt. PicoGreen ist ein ultraspezifischer Farbstoff für doppelstrangige DNA, der nur dann fluoresziert, wenn er sich im Bindungszustand mit der DNA befindet. Dabei hängt die Intensität mit welcher der DNA-Komplex fluoresziert von der Menge der in der Lösung enthaltenen DNA ab. Tabelle 4-3 bis Tabelle 4-5 zeigen die dafür verwendeten Materialien, Geräte und Reagenzien.

Tabelle 4-3: Verbrauchsmaterialien

<i>Material</i>	<i>Hersteller</i>
<i>96 well flat bottom plate</i>	Greiner
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf
50ml konische PP-Röhrchen	Sarstedt
Pipette	Eppendorf
<i>Thermo fast 96 well plate</i>	ABgene

Tabelle 4-4: Geräte

<i>Geräte</i>	<i>Hersteller</i>
Tecan GENios <i>Workstation</i> 150	<i>Applied Biosystems</i>
Vortexer Reax	Heidolph
PC Optiplex GX620 Pentium 4 HT	Dell
<i>Janus Automated Workstation</i>	Perkin Elmer
<i>Wallac 1420 Workstation Software</i>	Perkin Elmer
<i>Victor³ 1420 Multilabelcounter</i>	Perkin Elmer

Tabelle 4-5: Reagenzien

<i>Reagenzien</i>	<i>Hersteller</i>
PicoGreen dsDNA <i>quantitation reagent</i>	<i>PicoGreen Molecular Probes</i>
<i>Human Genomic DNA</i> 100µg/µl	Clontech
1x TE, pH 7,4	Tris Base EDTA (Roth)
<i>Aqua bidest</i>	

Herstellung des genomischen DNA Standards:

Durch eine 1:2 Verdünnungsreihe eines 100ng/µl DNA-Standards (Firma Clontech, Mountain View, USA) wurde eine Standardkurve erstellt. Dazu wurden in die Vertiefung A1 einer 96 well Platte (Firma ABgene, Hamburg) 200µl dieses gDNA-Standards vorgelegt und in die Vertiefungen B1-H1 100µl *Aqua bidest* eingefüllt. Anschließend wurden aus der Vertiefung A1 100µl mit einer Pipette (Firma Eppendorf, Hamburg) entnommen und in die Vertiefung B1 eingefüllt. Durch wiederholtes Aufziehen mit der Pipette wurde die Lösung gemischt. Anschließend wurde aus Vertiefung B1 100µl entnommen und in C1 einpipettiert und gemischt. Dieser Vorgang wurde bis zur Vertiefung G1 wiederholt. Nur das *well* H1 enthielt keine genomische DNA, da es zur Be-

stimmung des Referenzwertes verwendet wurde. Tabelle 4-6 zeigt die entsprechenden Konzentrationen.

Tabelle 4-6: Konzentrationen der gDNA in den einzelnen Säulen

Reihen/Säulen	Konzentration (ng/μl)	Volumen (μl)
A1/A2	100	100
B1/B2	50	100
C1/C2	25	100
D1/D2	12,5	100
E1/E2	6,25	100
F1/F2	3,125	100
G1/G2	1,5262	200
H1/H2	0	100

Messung der Konzentration:

Um eine innerhalb der Standardkurve liegende Konzentration zu erhalten, wurden die zu quantifizierenden DNA-Lösungen im Verhältnis 1:10 mit *Aqua bidest* vorverdünnt. Für die Messplatte wurden in die Spalten 1 und 2 einer 96 *well flat bottom plate* (Greiner) durch einen Roboter zwei Standard-Verdünnungsreihen pipettiert (Tab. 4-6). Die vorverdünnte DNA wurde mit einem Volumen von 5μl in Duplikaten, angefangen in der Spalte 3 neben der Standardverdünnungsreihe, mithilfe des Roboters auf die Messplatte transferiert. Danach wurde jede Vertiefung mit 145μl PicoGreen-Gemisch (Endverdünnung 1:200) befüllt und die Messplatte in das Fluoreszenzmessgerät eingebracht. Im Victor³ 1420 *Multilabelcounter* (Firma Perkin Elmer) fand schließlich die Messung der DNA-Konzentration statt. Um eine homogene Mischung der Lösungen zu erhalten, wurde die Messplatte 30s lang in horizontaler Ebene in Doppellellipsen geschüttelt. Bei einer Wellenlänge von 485nm erfolgte die Anregung des PicoGreens, die Emissionsmessung bei 520nm. Die Messzeit betrug 0,1s pro *well*. Unter Benutzung der Wallac 1420 *Workstation Software* (Firma Perkin Elmer) konnte die Messung der Fluoreszenz online verfolgt werden. Die erhaltenen Ergebnisse wurden dabei an einen Rechner (Optiplex GX620 Pentium 4 HAT, Dell, Frankfurt) weitergeleitet, der den Duplikat-Mittelwert berechnete. Anhand der dadurch ermittelten Konzentrationen, wurde unter zuhelfenahme des Janus Pipettierroboters, durch die Zugabe einer berechneten Menge von *Aqua bidest*, eine Adaption der Konzentrationen auf 50ng/μl durchgeführt.

4.4.3 Genotypisierung

4.4.3.1 Ablauf

Mit Unterstützung der Assay Designer 3.0 Software der Firma Sequenom (San Diego, CA) erfolgte die Konzipierung der *assays*. Alle für das *assay design* benötigten Informationen für die zu analysierenden SNPs, wie beispielsweise SNP-Allele und die angrenzenden Sequenzen in 5'- und 3'-Richtung wurden über die Datenbank des *National Centre of Biotechnology Information* (NCBI) eingeholt.

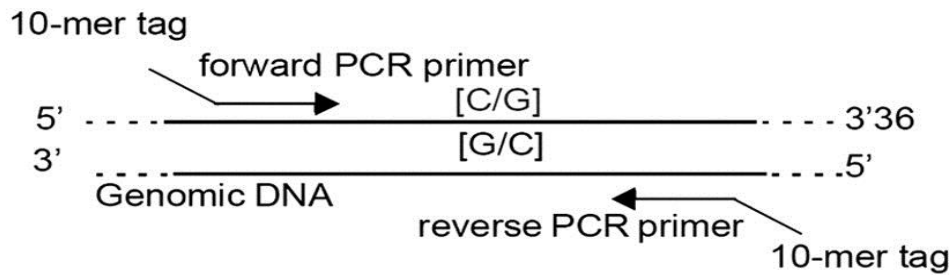
Unter Anwendung des iPLEX-Verfahrens (*increased Plexing Efficiency and Flexibility for MassARRAY®*), das in 3 Schritten abläuft, wurde die Genotypisierung der SNPs rs9880851 (MAGI-1), rs2868865 (MAGI-2) und rs1230661 (MAGI-3) durchgeführt (Tab. 4-7). Schritt 1 beinhaltete die Durchführung einer konventionellen PCR (Polymerasekettenreaktion) zur Amplifikation des Genombereichs um den jeweiligen SNP auf dem entsprechenden Chromosom. Der 2. Schritt bestand aus einer zweiten modifizierten PCR (iPLEX-Reaktion), innerhalb welcher unmittelbar neben dem zu analysierenden SNP der verwendete Extensionsprimer zum liegen kommt und durch das Anfügen einer einzelnen Base erweitert wird. Aufgrund des Massenunterschieds der Basen entsteht für jedes Allel ein massenspezifisches Produkt.

Abschließend wurden, mit Hilfe des auf die Analyse von SNPs spezialisierten MALDI-TOF (*Matrix Assisted Desorption/Ionisation Time Of Flight*) – Verfahrens, die verschiedenen Genotypen bestimmt. Aufgrund der hohen Sensitivität wurde eine automatisierte im Hochdurchsatz durchgeführte Genotypisierung ermöglicht (Abb. 4-2).

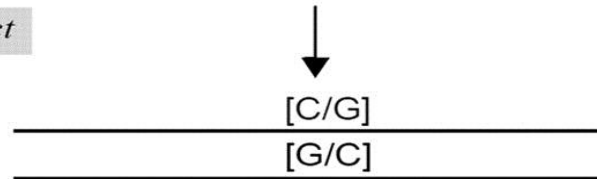
Tabelle 4-7: Genotypisierte Polymorphismen der MAGI-Gene 1-3

SNP-ID	Gen	Chromosom	Chromosom Position	Allel	Position im Gen
rs9880851	MAGI-1	3	65579591	C/T	Intron
rs2868865	MAGI-2	7	77624210	C/T	Intron
rs12300661	MAGI-3	1	113987113	C/T	Intron

Amplification

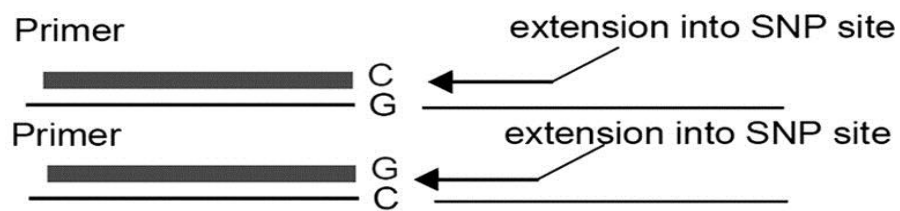


PCR Product



SAP Treatment

iPLEX Reaction



Sample conditioning, dispensing, and
MALDI-TOF MS

Spectrum

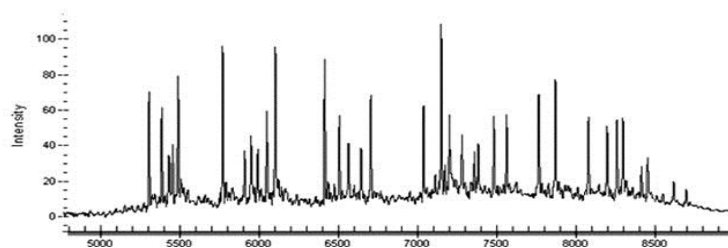


Abbildung 4-2: iPLEX Assay (Gabriel 2009)

4.4.3.2 Ablauf der konventionellen PCR (*Multiplex SNP Capture* Reaktion)

Die mit 50ng/μl vorliegenden Arbeitslösungen wurden auf eine Endkonzentration von 5ng/μl vorverdünnt. Dies geschah mit Hilfe eines Pipettierroboters (Microlab MPH 96, Hamilton), indem in 96 *well plates* (ABgene) 90μl *Aqua bidest* pro Vertiefung vorlegt wurden und nach Zugabe von 10μl Arbeitslösung die Lösung gemischt wurde. Die für die *SNP Capture* Reaktion benötigten Primer wurden von der Firma Metabion auf Matrixplatten in gefrorenem Zustand geliefert, bei Raumtemperatur aufgetaut, und auf einem Vortexer vorsichtig gemischt (Tab. 4-8).

Auch die anderen Mastermix-Reagenzien (10x PCR-Puffer (Qiagen), 25mMgCl₂ (Qiagen), 25mM dNTP Mix (ABgene), wurden bei Raumtemperatur aufgetaut und die entsprechenden Mengen mit den Primern in ein 15ml Röhrchen (Sarstedt) gegeben und gemischt. Die Taq-Polymerase (Qiagen) wurde kurz vor Gebrauch durch Kippen gemischt, abzentrifugiert und dem Mastermix hinzugefügt. Dieser wurde danach durch Umkippen vermischt und abzentrifugiert (Tab. 4-9).

Tabelle 4-8: Primersequenzen

SNP-ID	Primer I	Primer II	Fragment-länge
rs9880851	ACGTTGGATGG GTTATGTGACT TGTGCCAG	ACGTTGGATGG GTTATGTGAC TTGTGCCAG	102 bp
rs2868865	ACGTTGGATGC AAAGGTTTTGG GCTCTCTG	ACGTTGGATGC AAAGGTTTTGG GCTCTCTG	100 bp
rs12300661	ACGTTGGATGG CTAT- CATGATTG CCTCTGC	ACGTTGGATGG CTATCATGATT GCCTCTGC	96 bp

Der Mastermix wurde anschließend auf einer Mikrottestplatte 96K (Sarstedt) in entsprechenden Mengen verteilt. Aus dieser Platte wurden durch einen Pipettierroboter (Microlab MPH 96, Hamilton) je 3μl des Mastermixes in die Vertiefungen einer 384 *well plate* (ABgene) eingefüllt.

2,5μl der sich im 96 well Format befindlichen DNA-Lösungen wurden mit dem Pipettierroboter in die Vertiefungen der 384 Mastermixplatte transferiert. Hierbei wurden die DNAs aus vier 96 *well plates* auf eine 384 *well plate* zusammengeführt. Die Reaktions-

platten wurden anschließend abzentrifugiert und in Thermocyclern (Mastercycler Gradient, Eppendorf) weiterbehandelt:

Durch die Erwärmung auf 95°C für 5min erfolgte die initiale Denaturierung der DNA, wobei die Proben 20s lang bei einer Temperatur von 95°C gehalten wurden. Danach erfolgte eine Abkühlung für 30s auf 56°C, um eine Anlagerung der *forward*- und *reverse*-Primer an die Einzelstränge der DNA zu ermöglichen (*Annealing*). Abschließend wurde die Temperatur für eine Minute wieder auf 72°C angehoben, damit eine Elongation, im Sinne einer Anfügung der Nukleotide an die Primer, durch die Taq-Polymerase stattfinden konnte. Ausreichend Material für das weitere Vorgehen ergab sich nach 45 Zyklen. Abschließend kam es zu einer 3-minütigen Elongation bei 72°C.

Tabelle 4-9: Reagenzien der initialen PCR

Reagenz	Volumen pro Einzelreaktion	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	1,850µl	Purelab ultra, ELGA
PCR-Puffer mit MgCl ₂	0,625µl	Quiagen
MgCl ₂ (25mM)	0,325µl	Quiagen
dNTP Mix (25mM)	0,100µl	Abgene
Primer Mix (jeweils 500nM)	1,000µl	Quiagen
Genomische DNA (5-10 ng/µl)	2,5 µl	
Hotstar Taq (5 U/µl)	0,100 µl	Quiagen

4.4.3.3 Dephosphorylierung

Durch Zugabe von *Shrimp Alkaline Phosphatase* (SAP; Sequenom) wurden die im PCR-Produkt verbliebenen Desoxynukleotidtriphosphate (dNTPs) dephosphoryliert.

Das SAP-Gemisch bestand aus 1,53µl autoklaviertem Wasser, 0,17µl SAP-Puffer (10x) und 0,3µl SAP Enzym in einer Konzentration von 1U/µl. 2µl dieses SAP-Mix wurden jeder PCR-Reaktion hinzugegeben und gemischt. Mittels Thermocycler wurde das Gemisch für 20 min bei 37°C inkubiert und das darin enthaltene SAP Enzym durch Erhitzung auf 85°C für 5min und anschließender Abkühlung auf 4°C inaktiviert.

4.4.3.4 Primerextensionsreaktion/ iPLEX-Reaktion

Anschließend wurden die *MassExtend* Primer in der iPLEX-Reaktion um eine Base erweitert. Die Primer wurden dabei so gewählt, dass sie neben dem jeweiligen zu analysierenden SNP zum liegen kommen. Die Sequenz der Primer wird in der folgenden Tabelle (Tab. 4-10) dargestellt.

Tabelle 4-10: Primersequenzen

SNP-ID	Extend Primer
rs9880851	ctCCACACAGCCAGCAGAG
rs2868865	AGGTTTATGCTATCAGGT
rs12300661	CCTCTGCAGAACAGATTAA

Bei der Extensionreaktion werden als Terminatoren Didesoxynukleotide verwendet, die am 3'-Ende keine OH-Gruppe enthalten und dadurch nach Anbindung an den Extensionsprimer nicht verlängert werden können. Somit entsteht ein Produkt, das sich von der Primerlänge um nur ein Nukleotid unterscheidet. Die Tabelle 4-11 enthält die dafür verwendeten Reagenzien:

Tabelle 4-11: Bestandteile des iPlex-Mix

Reagenz	Volumen pro Einzelreaktion	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	0,755µl	Sequenom
iPLEX Puffer 10x	0,200µl	Sequenom
iPLEX Abbruch-Mix	0,200µl	Sequenom
Primer Mix (7 µM : 14µM)	0,800µl	Sequenom
iPLEX Enzyme	0,041µl	Sequenom

Zunächst wurden alle Reagenzien, bis auf das iPLEX-Enzym (Sequenom), bei Raumtemperatur aufgetaut und nach Vermischung abzentrifugiert. Die für die Reaktion benötigten Mengen an Wasser, iPLEX Puffer (Sequenom), iPLEX-Abbruch-Mix (Sequenom) und Extensionsprimer (Metabion) wurden in ein 15ml Röhrchen (Sarstedt) gefüllt, auf dem Vortexer gemischt und wiederum abzentrifugiert. Das bei -20°C gelagerte iPLEX-Enzym (Sequenom) wurde kurz vor Gebrauch gemischt, abzentrifugiert und in der benötigten Menge dem Reaktionsgemisch beigelegt. Danach wurde das iPLEX-

Reaktionsgemisch auf eine 96 *well plate* übertragen. Ein Pipettierroboter (Beckmann) fügte je 2µl iPLEX-Mix zu den mit SAP behandelten SNP *Capture* Reaktionsprodukten hinzu.

Die Platten wurden nach Zugabe des Reaktionsmixes abzentrifugiert und im Thermocycler folgendermaßen prozessiert:

Bei 94°C wurden die Proben 30s lang zunächst denaturiert. Bei 52°C kommt es zur Anlagerung des Extensionsprimers, dem Annealing (5s). Die Extension erfolgt bei 80°C für 5s durch Verlängerung des Primers um ein Didesoxynukleotid. In einer Schleife werden Annealing und Extension 5x wiederholt. Dann kommt es erneut zu einer Denaturierung bei 94°C, gefolgt von 5x Annealing und Extension. Dabei wird die äußere Schleife 40x wiederholt, so dass schließlich 200 Wiederholungen des Annealing- und Extensionsablaufs zustande kommen. Im letzten Schritt erfolgt eine dreiminütige, finale Extension bei 72°C. Danach werden die Proben auf 4°C abgekühlt.

4.4.3.5 Messung im Massenspektrometer

Unter Verwendung des MassARRAY MALDI-TOF-Verfahrens (Sequenom) wurde die massenspektrometrische Analyse durchgeführt. Dazu wurde die Analyselösung mit dem MassARRAY Nanodispenser (Sequenom) auf einen Siliziumchip (Spectrochip) aufgetragen. Dieser ist mit 384 Matrixspots aus 3-Hydroxypicolinsäure präpariert, die ein Auskristallisieren der Extensionsprodukte verhindert.

Anschließend lief die MALDI-TOF-Analyse folgendermaßen ab:

Nachdem die Matrix der sich im Hochvakuum des Massenspektrometers befindlichen Chips für einige Nanosekunden mit einem intensiven Laserimpuls beschossen worden war, kam es zu einer Verdampfung und Ionisation des Probenmaterials. Die Geschwindigkeit der dadurch entstandenen und im Vakuum beschleunigten Ionen wurde beim Durchwandern des Flugkanals zwischen Beschleunigungselektrode und Detektor gemessen. Anhand der Geschwindigkeitsmessung, konnte auf die molekulare Masse der Teilchen geschlossen werden und mittels TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Sequenom) jedem, der in der Extensionsreaktion erzeugten DNA-Fragmente, ein spezifischer Genotyp zugeordnet werden.

4.5 Statistische Auswertung

Mit Unterstützung der PASW (*Predictive Analytics SoftWare*) *Statistics 18,0 Software* (*Statistical Package for Social Science*, Inc Chicago, 2009) fand abschließend die statistische Auswertung statt. Die Genotypen-Verteilung wurde bezüglich des Hardy-Weinberg-Equilibriums mit dem χ^2 -Test geprüft.

Zunächst wurden mittels ANOVA (*Analysis of Variance*) Varianzuntersuchungen in Bezug auf Verbal-, Handlung- und Gesamt-IQ durchgeführt. Diese fanden unter Berücksichtigung des Einflusses von Faktoren wie Geschlecht (männlich/weiblich), Genotyp oder Allel und Bildungsgrad (gering, mittel, hoch) statt. Das Alter wurde für die Summenskalen nicht miteinbezogen, da der Gesamt-IQ im Gegensatz zu den Subskalen altersspezifisch korrigiert ist.

Anschließend wurde kontrolliert eine MANOVA (*Multiple Analysis of Variance*) mit Einbeziehung der 11 HAWIE-R Untertests als abhängige Domänen (Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten finden, Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaiktest, Figurenlegen, Zahlen-Symbol-Test), den unabhängigen Variablen wie den Faktoren Genotyp/Allel und den Kovariablen Status (Kontrollprobanden vs. Patienten), Alter, Geschlecht und Bildungsstand durchgeführt. Allen statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zugrunde gelegt während $p < 0,10$ als Trend zur Signifikanz interpretiert wurde.

5 Ergebnisse

Im Rahmen der dieser Dissertation zugrunde liegenden Assoziationsstudie soll der Zusammenhang zwischen den Polymorphismen rs9880851 im MAGI-1-Gen, rs2868865 im MAGI-2-Gen sowie rs1230661 im MAGI-3-Gen und kognitiven Fähigkeiten untersucht werden. Hierzu wurden der HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) und eine Genotypisierung der genannten Polymorphismen durchgeführt.

Die Untersuchung des rs9880851 (MAGI-1) schloss 1229 Studienteilnehmer mit ein, von denen 563 männlich und 666 weiblich waren. Während die Analyse des Polymorphismus rs2868865 (MAGI-2) mithilfe von 555 männlichen und 663 weiblichen Probanden stattfand, wurde der rs1230661 (MAGI-3) bei 559 Männern und 660 Frauen geprüft.

Der Schulbildungsgrad (Hauptschule, Realschule, Gymnasium) wurde als Kovariable in der Auswertung berücksichtigt. Dabei hatten 43,3% Abitur, 33,2% einen Realschulabschluss und 23,5% einen Hauptschulabschluss oder gar keinen Schulabschluss.

5.1 Analyse der Polymorphismen rs9880851, rs2868865 und rs1230661 der MAGI-Gene 1-3

Es wurde der Einfluss der genetischen Variationen rs9880851, rs2868865 und rs1230661 innerhalb der MAGI-Gene 1-3 in Bezug auf kognitive Leistungen in den 11 Untertests des HAWIE-R untersucht. Die Testresultate des Handlungs-, Verbal- und Gesamt-IQs sowie der 11 Subtests wurden hinsichtlich der Genotypen (C/C, C/T, T/T) und Allel-Verteilung (C, T) analysiert.

Alle untersuchten Variationen lagen innerhalb des Hardy-Weinberg-Equilibriums (Tab. 5-1).

Tabelle 5-1: Verteilung der Genotypen im Hardy-Weinberg-Equilibrium

SNP-ID	F	df	p
rs9880851	0,1310	1	0,646003
rs2868865	0,2839	1	0,321804
rs1230661	0,5428	1	0,58082

5.1.1 Genotyp- und Allelverteilung der SNPs rs9880851, rs2868865 und rs1230661

rs9880851:

Anhand der statistischen Auswertung konnte festgestellt werden, dass der Genotyp T/T mit einem Anteil von 48,2% des untersuchten Probandenkollektivs am stärksten vertreten war. Während der Genotyp C/T mit 42,1% die zweitgrößte Gruppe darstellte, war die Genotyp C/C – Gruppe mit 9,7% die kleinste.

rs2868865:

Der Statistik zufolge stellte sich der Genotyp C/C mit 67,2% hier deutlich als größte Gruppe heraus, gefolgt von Genotyp C/T mit 29,1% und Genotyp T/T mit dem geringsten Anteil von 3,7%.

rs1230661:

Hierbei wies der größte Teil der Probanden den Genotyp C/C mit 58,8% auf. Der Genotyp C/T war als zweitgrößter Anteil mit 34,5% und T/T mit 6,7% als Minderheit vertreten (Tab. 5-2).

Tabelle 5-2: Genotyp- und Allelverteilung der einzelnen Polymorphismen der MAGI-Gene 1-3

SNP-ID / MAGI-Gen	Genotyp CC n(%)	Genotyp CT n(%)	Genotyp TT n(%)	Total n	Allele	
					C n(%)	T n(%)
rs9880851 / MAGI-1	120 (9,7)	517 (42,1)	592 (48,2)	1229	757(30,8)	1701(69,2)
					Total n : 2458	
rs2868865 / MAGI-2	818 (67,2)	354 (29,1)	46 (3,7)	1218	1990 (81,7)	446 (18,3)
					Total n : 2436	
rs1230661 / MAGI-3	717 (58,8)	420 (34,5)	82 (6,7)	1219	1854 (76,0)	584 (24,0)
					Total n : 2458	

5.1.2 Assoziation der Polymorphismen rs9880851, rs2868865 und rs1230661 zu Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ sowie zu den HAWIE-R-Untertests

Zur Prüfung einer möglichen Assoziation eines Genotyps zur kognitiven Leistung wurden der Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ sowie die Ergebnisse der 11 Untertests des HAWIE-R für die möglichen Genotypen berechnet und in den nachfolgenden Tabelle für jeden SNP einzeln dargestellt.

5.1.2.1 rs9880851 im MAGI-1-Gen

5.1.2.1.1 Genotypverteilung

Die Genotypverteilung des untersuchten SNPs rs9880851 wies einen Trend zu einem Haupteffekt auf ($F = 1,016$; $df = 22/2424$; $p = 0,078$). In Bezug auf die Assoziation der Genotypenverteilung bei Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ konnte weder eine Signifikanz noch ein Trend festgestellt werden (Tab. 5-3).

Tabelle 5-3: Ergebnisse des HAWIE-R-Intelligenztests in Assoziation mit der Genotypenverteilung des Polymorphismus rs9880851 im MAGI-Gen 1

	Genotyp			F	P
	CC (n= 120)	CT (n= 517)	TT (n= 592)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE-R					
Gesamt-IQ	114,17 (14,972)	114,04 (15,243)	114,12 (14,593)	0,969	0,380
Verbal-IQ	111,49 (14,560)	112,22 (14,273)	112,09 (14,054)	0,255	0,775
Handlungs-IQ	112,65 (14,621)	111,66 (14,688)	111,81 (14,532)	1,162	0,313
Verbalteil (Rohwerte)					
Allgemeines Wissen	17,24 (3,819)	17,18 (3,961)	16,94 (3,872)	0,734	0,480
Zahlennachsprechen	14,29 (3,976)	14,45 (3,915)	14,93 (3,991)	3,576	0,028
Wortschatztest	22,36 (5,172)	22,87 (5,147)	22,72 (5,081)	0,020	0,980
Rechnerisches Denken	13,81 (3,379)	13,69 (3,466)	13,87 (3,246)	0,967	0,381
Allgemeines Verständnis	21,58 (3,362)	21,64 (3,069)	21,4 (3,285)	0,549	0,578
Gemeinsamkeiten finden	26,23 (4,725)	26,58 (3,774)	26,31 (4,188)	0,219	0,803
Handlungsteil (Rohwerte)					
Bilderergänzen	13,66 (2,349)	13,47 (2,830)	13,44 (2,827)	0,797	0,451
Bilderordnen	28,08 (12,253)	27,87 (11,585)	28,00 (11,950)	0,969	0,380
Mosaiktest	31,97 (9,966)	32,72 (9,306)	32,95 (9,691)	1,502	0,223
Figurenlegen	31,88 (5,501)	30,87 (6,047)	30,87 (6,027)	2,995	0,050
Zahlen-Symbol-Test	55,88 (13,529)	55,51 (13,889)	54,59 (12,948)	2,132	0,119

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, **fett**= signifikant/Trend, $df = 2/1221$

Bei der Assoziation der Verteilung der Genotypen mit dem Verbaltest Zahlennachsprechen ($F= 3,576$; $df= 2/1221$; $p = 0,028$) sowie dem Handlungstest Figurenlegen ($F= 2,995$; $df= 2/1221$; $p= 0,050$) konnten signifikante Assoziationen nachgewiesen werden. Dabei zeigten für den Subtest Zahlennachsprechen die TT-Genotypträger die besten Leistungen, während für den Subtest Figurenlegen die Träger des Genotypen CC die besten Leistungen erzielten (Abb. 5-1 und Abb. 5-2).

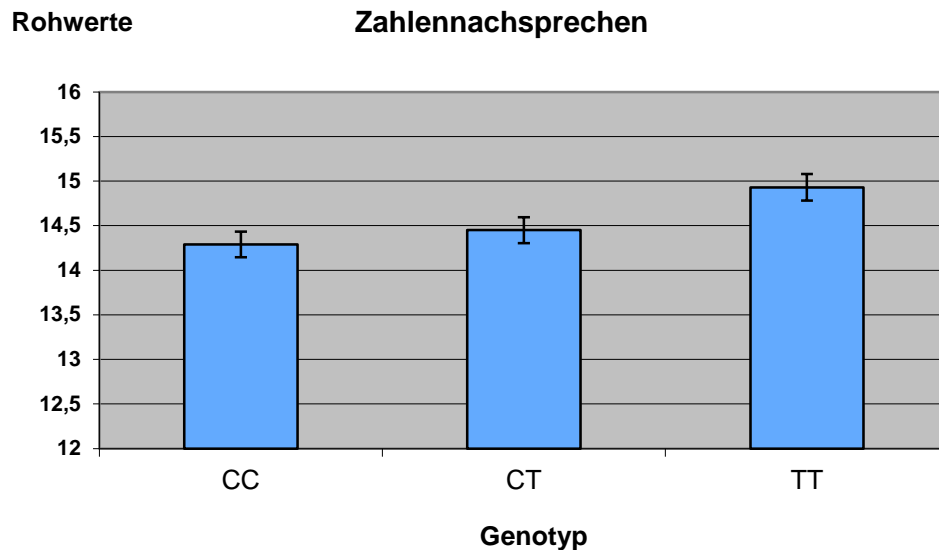


Abbildung 5-1: Subtest Zahlennachsprechen (Mittelwert +/- Standardabweichung) in Assoziation mit den Genotypen CC, CT und TT des SNP rs9880851

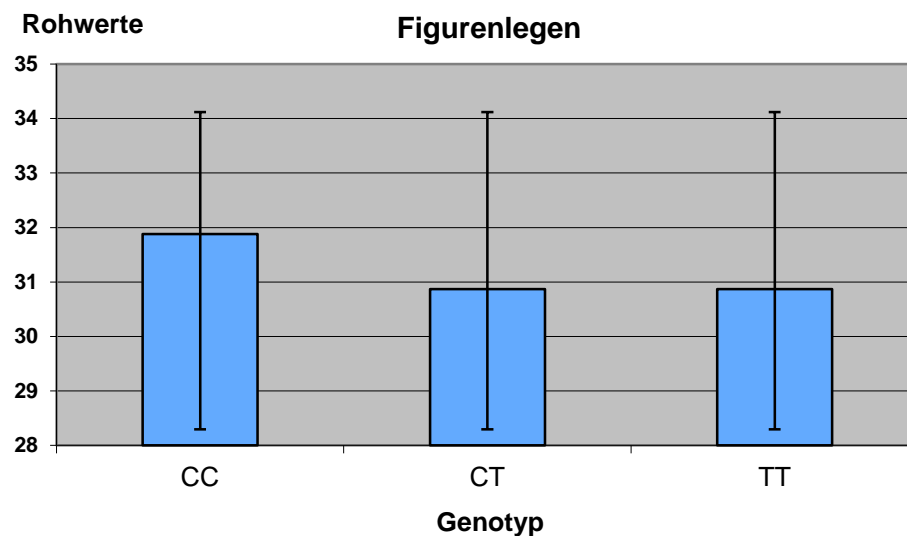


Abbildung 5-2: Subtest Figurenlegen (Mittelwert +/-Standardabweichung) in Assoziation mit den Genotypen CC, CT und TT des SNP rs9880851

5.1.2.1.2 Allelverteilung rs9880851

Exploriert wurden die Allele C und T des Polymorphismus rs9880851 hinsichtlich einer Assoziation zu den Hauptresultaten die von den Probanden im HAWIE-R Intelligenztest erzielt wurden. Die Daten werden in Tabelle 5-4 dargestellt.

Tabelle 5-4: Resultate des HAWIE-R-Intelligenztests assoziiert mit der Allelverteilung des SNP rs9880851 des MAGI-Gen

	Allele			
	C (n= 757)	T (n= 1701)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	p
HAWIE-R				
Gesamt-IQ	114,08 (15,139)	114,09 (14,785)	0,005	0,944
Verbal-IQ	111,99 (14,35)	112,14 (14,112)	0,055	0,815
Handlungs-IQ	111,98 (14,655)	111,77 (14,571)	0,139	0,710
Verbalteil (Rohwerte)				
Allgemeines Wissen	17,20 (3,911)	17,02 (3,899)	1,141	0,286
Zahlennachsprechen	14,40 (3,929)	14,78 (3,971)	5,819	0,016
Wortschatztest	22,70 (5,153)	22,77 (5,098)	0,016	0,899
Rechnerisches Denken	13,73 (3,435)	13,81 (3,313)	3,794 (0,397)	0,529
Allgemeines Verständnis	21,62 (3,160)	21,47 (3,22)	1,215	0,270
Gemeinsamkeiten finden	26,47 (4,096)	26,39 (4,066)	0,328	0,567
Handlungsteil (Rohwerte)				
Bilderergänzen	13,53 (2,685)	13,45 (2,826)	0,178	0,673
Bilderordnen	27,93 (11,785)	27,96 (11,833)	0,297	0,586
Mosaiktest	32,48 (9,512)	32,88 (9,571)	2,760	0,097
Figurenlegen	31,19 (5,891)	30,87 (6,029)	1,108	0,293
Zahlen-Symbol-Test	54,87 (13,240)	55,628 (13,759)	3,881	0,049

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, **fett**= signifikant/Trend, df= 1/2442

Das Allel weist einen Haupteffekt auf (F=2,150; df= 11/2442; p= 0,015). In Bezug auf die Assoziation der Allelverteilung mit dem Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ

konnten weder signifikante Werte noch ein Trend gefunden werden. Während bei den Subtests Zahlennachsprechen ($F= 5,819$; $df= 1/2442$; $p= 0,016$) und Zahlen-Symbol-Test ($F= 3,881$; $p= 0,049$; $df= 1/2442$) eine Signifikanz nachgewiesen werden konnte, wurde bei dem Untertest Mosaiktest ($F= 2,760$; $p= 0,097$; $df=1/2442$) ein Trend festgestellt (Abb. 5-4, Abb. 5-5 und Abb. 5-6). Anhand der Rohwertangaben ist ersichtlich, dass die T-Allel-Träger in den entsprechenden Subtests geringfügig besser abschnitten als die C-Allel-Träger.

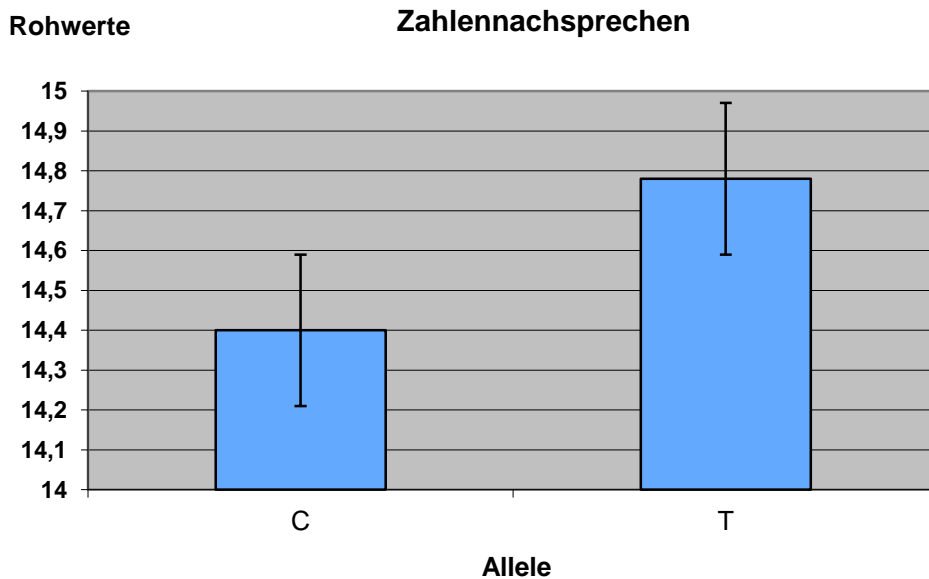


Abbildung 5-3: Assoziation der Rohwerte des Subtests Zahlennachsprechen (Mittelwert +/- Standardabweichung) mit der Allelverteilung des SNP rs9880851

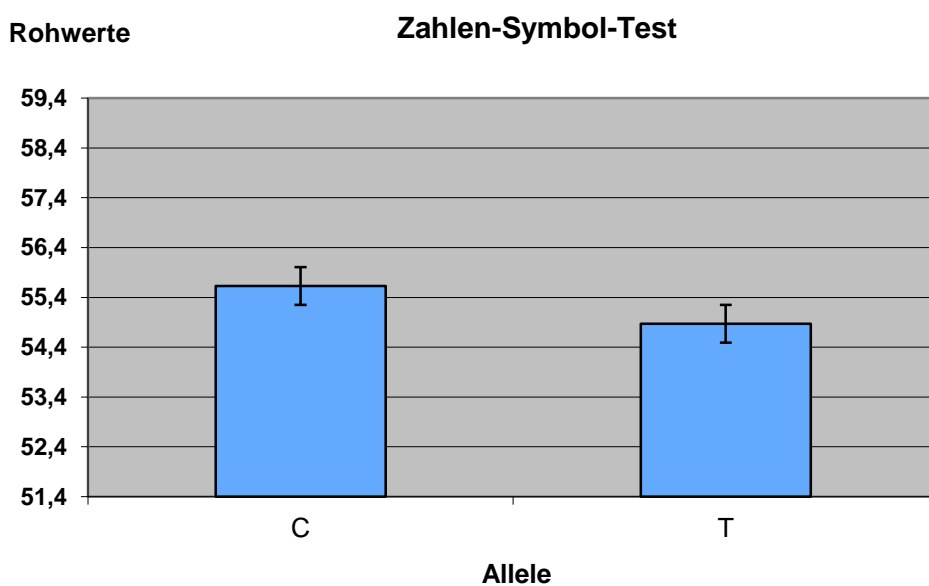


Abbildung 5-4: Assoziation der Rohwerte des Subtests Zahlen-Symbol-Test (Mittelwert +/- Standardabweichung) mit der Allelverteilung des SNP rs9880851

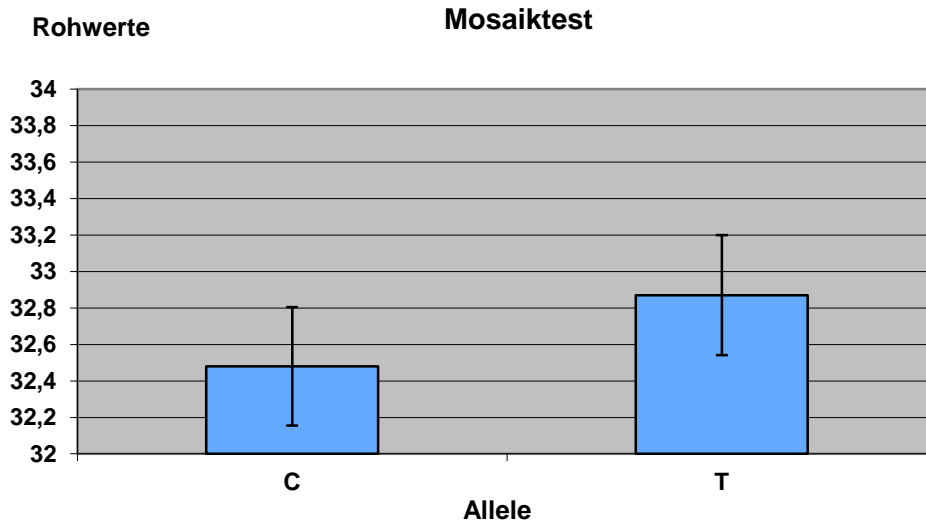


Abbildung 5-5: Assoziation der Rohwerte des Subtests Mosaiktest (Mittelwert +/- Standardabweichung) mit der Allelverteilung des SNP rs9880851

5.1.2.2 rs2868865 im MAGI-2-Gen

5.1.2.2.1 Genotypverteilung

Bei der Auswertung der Ergebnisse ließ sich bei der Genotypenverteilung des SNPs rs2868865 im MAGI-2-Gen kein Haupteffekt ($F = 0,792$; $df = 22/2402$; $p = 0,738$) eines Genotyps feststellen. Zudem wurde keine signifikante Assoziation der Verteilung der Genotypen mit Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ gefunden (Tab. 5-5).

Tabelle 5-5: Ergebnisse des HAWIE-R-Intelligenztests in Assoziation mit der Genotypenverteilung des Polymorphismus rs2868865 im MAGI-Gen 2

	Genotyp				
	CC (n= 818)	CT (n= 354)	TT (n= 46)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	F	p
HAWIE-R					
Gesamt-IQ	114,15 (14,95)	113,80 (15,575)	113,67 (16,784)	0,182	0,833
Verbal-IQ	113,20 (13,851)	111,81 (14,667)	110,87 (16,663)	0,092	0,912
Handlungs-IQ	111,72 (14,205)	111,75 (15,305)	113,304 (16,285)	1,178	0,308
Verbalteil (Rohwerte)					

	Genotyp				
	CC (n= 818)	CT (n= 354)	TT (n= 46)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	F	p
Allgemeines Wissen	17,08 (3,884)	16,98 (3,916)	17,41 (4,313)	0,472	0,624
Zahlennachsprechen	14,73 (3,962)	14,57 (3,992)	13,93 (3,838)	0,630	0,533
Wortschatztest	22,90 (5,071)	22,51 (5,090)	21,87 (5,528)	0,828	0,437
Rechnerisches Denken	13,787 (3,304)	13,72 (3,458)	14,15 (3,438)	0,402	0,669
Allgemeines Verständnis	21,56 (3,144)	21,48 (3,196)	21,13 (4,183)	0,158	0,854
Gemeinsamkeiten finden	26,40 (4,007)	26,51 (4,043)	25,48 (5,476)	1,495	0,225
Handlungsteil (Rohwerte)					
Bilderergänzen	13,46 (2,786)	13,45 (2,783)	13,60 (3,015)	0,794	0,473
Bilderordnen	28,048 (11,436)	27,81 (12,662)	26,59 (11,962)	0,178	0,837
Mosaiktest	32,82 (9,606)	32,47 (9,425)	33,11 (10,367)	0,987	0,373
Figurenlegen	30,96 (5,976)	30,98 (5,895)	30,61 (7,473)	0,485	0,616
Zahlen-Symbol-Test	55,46 (12,988)	54,50 (14,342)	53,70 (12,708)	0,013	0,987

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, **fett**= signifikant/Trend, df= 2/1210

5.1.2.2.2 Allelverteilung rs2868865

Exploriert wurden das C- und das T-Allel des Polymorphismus rs2868865 hinsichtlich einer Assoziation zu den Hauptresultaten, die von den Studienteilnehmern im HAWIE-R-Intelligenztest erzielt wurden. Die Daten werden in Tabelle 5-6 dargestellt.

Tabelle 5-6: Resultate des HAWIE-R-Intelligenztests assoziiert mit der Allelverteilung. des SNP rs2868865 des MAGI-Gen 2

	Allele			
	C (n= 1990)	T (n= 446)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	p
HAWIE-R				
Gesamt-IQ	114,09 (14,686)	113,78 (15,793)	0,337	0,561
Verbal-IQ	112,13 (13,993)	111,61 (15,065)	0,001	0,975
Handlungs-IQ	111,73 (14,399)	112,77 (15,487)	1,851	0,174
Verbalteil (Rohwerte)				
Allgemeines Wissen	17,07 (3,888)	17,07 (3,996)	0,154	0,695
Zahlennachsprechen	14,70 (3,965)	14,44 (3,960)	0,403	0,526
Wortschatztest	22,83 (5,074)	22,38 (5,177)	1,353	0,245
Rechnerisches Denken	13,78 (3,330)	13,82 (3,451)	0,245	0,621
Allgemeines Verständnis	21,55 (3,152)	21,41 (3,415)	0,031	0,859
Gemeinsamkeiten finden	26,42 (4,012)	26,30 (4,383)	0,034	0,854
Handlungsteil (Rohwerte)				
Bilderergänzen	13,46 (2,784)	13,49 (2,827)	1,044	0,307
Bilderordnen	28,00 (11,658)	27,55 (12,505)	0,187	0,665
Msaiktest	32,75 (9,570)	32,60 (9,605)	0,994	0,319
Figurenlegen	30,97 (5,959)	30,91 (6,235)	0,840	0,359
Zahlen-Symbol-Test	55,29 (13,237)	54,33 (13,998)	0,006	0,937

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, **fett**= signifikant/Trend, df= 1/2430

Kein Allel weist einen Haupteffekt ($F=0,558$; $df= 11/2420$; $p= 0,863$) auf. In Bezug auf die Assoziation der Genotypenverteilung mit dem Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ konnten weder signifikante Werte noch ein Trend gefunden werden (Tab. 5-6).

5.1.2.3 rs1230661 im MAGI-3-Gen

5.1.2.3.1 Genotypverteilung

Die Genotypenverteilung des SNPs rs1230661 in MAGI-3 zeigte keinen Haupteffekt ($F= 0,728$; $df= 22/2404$; $p= 0,814$). In Bezug auf die Assoziation der Genotypenverteilung bei Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ, sowie der 11 Untertests konnten weder signifikante Werte noch ein Trend festgestellt werden (Tab. 5-7).

Tabelle 5-7: Ergebnisse des HAWIE-R-Intelligenztests in Assoziation mit der Genotypenverteilung des Polymorphismus rs1230661 im MAGI-Gen 3

	Genotyp				
	CC (n= 717)	CT (n= 420)	TT (n= 82)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	F	p
HAWIE-R					
Gesamt-IQ	114,55 (15,320)	113,53 (14,152)	113,76 (15,219)	0,278	0,757
Verbal-IQ	112,74 (14,446)	111,17 (13,737)	111,91 (14,061)	0,784	0,457
Handlungs-IQ	111,88 (14,813)	111,88 (14,045)	111,54 (16,110)	0,444	0,642
Verbalteil (Rohwerte)					
Allgemeines Wissen	17,19 (3,892)	16,94 (3,940)	16,99 (3,860)	0,332	0,718
Zahlennachsprechen	14,89 (3,998)	14,49 (3,952)	14,01 (3,657)	1,087	0,338
Wortschatztest	22,96 (5,186)	22,50 (4,956)	22,44 (5,301)	0,156	0,856
Rechnerisches Denken	13,86 (3,290)	13,66 (3,450)	13,73 (3,334)	0,270	0,763
Allgemeines Verständnis	21,53 (3,171)	21,45 (3,306)	21,85 (3,015)	1,458	0,233
Gemeinsamekeiten finden	26,53 (4,192)	26,33 (3,810)	26,04 (4,476)	0,006	0,994

	Genotyp				
	CC (n= 717)	CT (n= 420)	TT (n= 82)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	F	p
Handlungsteil (Rohwerte)					
Bilderergänzen	13,51 (2,768)	13,50 (2,698)	13,16 (3,335)	0,136	0,872
Bilderordnen	27,98 (11,792)	28,13 (11,709)	27,598 (12,437)	1,252	0,286
Mosaiktest	32,88 (9,621)	32,74 (9,495)	31,84 (9,526)	0,245	0,783
Figurenlegen	30,97 (6,034)	31,05 (5,756)	30,48 (6,824)	0,311	0,732
Zahlen-Symbol-Test	55,38 (13,340)	55,42 (13,600)	51,50 (13,096)	0,879	0,416

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, **fett**= signifikant/Trend, df= 2/1211

5.1.2.3.2 Allelverteilung rs1230661

Untersucht wurden die Allele C und T des Polymorphismus rs1230661 hinsichtlich einer Assoziation zu den Rohweltergebnissen die von den Probanden im HAWIE-R-Intelligenztest erzielt wurden. Die Daten werden in Tabelle 5-8 dargestellt.

Das Allel weist keinen Haupteffekt ($F=0,967$; $df= 11/2422$; $p= 0,475$) auf. In Bezug auf die Assoziation der Genotypenverteilung mit dem Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ konnten weder signifikante Werte noch ein Trend gefunden werden (Tab. 5-8).

Tab. 5-8: Resultate des HAWIE-R-Intelligenztests assoziiert mit der Allelverteilung. des SNP rs1230661 des MAGI-Gen

	Allele			
	C (n= 1854)	T (n= 584)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	p
HAWIE-R				
Gesamt-IQ	114,32 (15,062)	113,59 (14,433)	0,039	0,844
Verbal-IQ	112,39 (14,297)	111,38 (13,808)	0,455	0,500

Ergebnisse

	Allele			
	C (n= 1854)	T (n= 584)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	p
Handlungs-IQ	111,88 (14,635)	111,78 (14,626)	0,455	0,500
Verbalteil (Rohwerte)				
Allgemeines Wissen	17,13 (3,902)	16,95 (3,996)	0,548	0,459
Zahlennachsprechen	14,80 (3,989)	14,36 (3,871)	1,905	0,168
Wortschatztest	22,85 (5,136)	22,48 (5,046)	0,102	0,750
Rechnerisches Denken	13,82 (3,326)	13,68 (3,412)	0,390	0,532
Allgemeines Verständnis	21,51 (3,201)	21,57 (3,227)	1,633	0,201
Gemeinsamkeiten finden	26,48 (4,108)	26,25 (4,002)	0,001	0,971
Handlungsteil (Rohwerte)				
Bilderergänzen	13,51 (2,751)	13,41 (2,889)	0,008	0,929
Bilderordnen	28,02 (11,767)	27,98 (11,899)	2,453	0,117
Mosaiktest	32,85 (9,587)	32,49 (9,500)	0,469	0,494
Figurenlegen	30,99 (5,970)	30,89 (6,068)	0,647	0,421
Zahlen-Symbol-Test	55,39 (13,392)	54,32 (13,553)	0,087	0,768

MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, **fett**= signifikant/Trend, df= 1/2432

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob eine Assoziation zwischen bestimmten Polymorphismen der MAGI-Gene 1-3 und kognitiven Fähigkeiten besteht.

Im Rahmen der Untersuchung wurden die SNPs rs9880851, rs2868865 und rs1230661 separat nach Allel- und Genotyp bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zu den Rohpunktwerten der 11 HAWIE-Untertests analysiert. Zudem wurden die SNPs hinsichtlich einer eventuell bestehenden Assoziation zum Handlungs-, Verbal- und Gesamt-IQ überprüft. Für den Polymorphismus rs9880851 im MAGI-1-Gen wurden dazu 1229 Probanden untersucht, während für den SNP rs2868865 in MAGI-2 1218 Personen und für rs1230661 in MAGI-3-Gen 1219 Teilnehmer analysiert wurden.

Anhand der statistischen Auswertung für den Polymorphismus rs9880851 im MAGI-1-Gen, wiesen die Genotypen keine signifikante Werte bezogen auf eine Assoziation zum Handlungs-, Verbal- und Gesamt-IQ auf.

In den Untertests Figurenlegen (Handlungsteil) und Zahlennachsprechen (Verbalteil) zeigten sich Signifikanzen. Während im Subtest Zahlennachsprechen ($F= 3,576$; $df= 2/1221$; $p = 0,028$) Träger des homozygoten Genotyps C/C schlechtere Ergebnisse als die Träger der beiden anderen Genotypen C/T und T/T erzielte, waren sie im Handlungstest Figurenlegen ($F= 2,995$; $df= 2/1221$; $p= 0,050$) erfolgreicher als Träger der Genotypen C/T und T/T.

Bei der Allelausprägung konnten bezogen auf die drei IQ-Summenskalen weder eine Signifikanz noch ein Trend gefunden werden. In den Subtests Zahlennachsprechen (Verbalteil; $F= 5,819$; $df= 1/2442$; $p = 0,016$) und Zahlen-Symbol-Test (Handlungsteil; $F= 3,881$; $p= 0,049$; $df= 1/2442$) wurden signifikante Werte und beim Mosaiktest (Handlungsteil; $F= 2,760$; $p= 0,097$; $df=1/2442$) ein Trend festgestellt. Weiterhin wies das Allel einen Haupteffekt ($F=2,150$; $df= 11/2442$; $p= 0,015$) auf. Während die C-Allel-Träger beim Mosaiktest geringfügig schlechtere Werte als die T-Allel-Träger aufwiesen, erreichten sie beim Zahlen-Symboltest einen etwas besseren Wert als die T-Allel-Träger.

Bei dem SNP rs2868865 im MAGI-2-Gen zeigten die Genotyp- und die Allelverteilung in der Statistik keine signifikanten Assoziationen zum Gesamt-IQ, Handlungs- und Verbal-IQ.

In der statistischen Auswertung für den SNP rs1230661 im MAGI-3-Gen waren weder signifikante Zusammenhänge noch Trends in Bezug auf einen Einfluss der Genotyp- bzw. Allelverteilung auf Leistungen im HAWIE-R-Intelligenztest zu finden.

6.2 Diskussion der Methoden

6.2.1 Ethnische Herkunft

Die durch Assoziationsstudien gewonnenen Ergebnisse können durch populationsbezogene genetische Aspekte beeinflusst werden (Thomas und Witte 2002, Cardon und Palmer 2003, Zimbardo und Gerrig 2004).

Um in der vorliegenden Untersuchung diesen Effekt so niedrig wie möglich zu halten, wurden nur Teilnehmer mit deutschen Vorfahren, d.h. dass die Eltern und die Großeltern aus Deutschland kommen sollten, per Zufallsverfahren ausgewählt, die aus der Münchner Bevölkerung stammten. Diese Tatsache trug außerdem dazu bei, eine repräsentative Stichprobe für eine umrissene geographische Lage zu erhalten. Bei Betrachtung der Hapmap-Frequenzen zeigt sich, dass ein Vergleich verschiedener ethnischer Gruppen in derartigen Studien nur unter Berücksichtigung von Stratifikationsmarkern gezogen werden sollte. Aus der Tabelle 6-1 für den SNP rs9880851 ist ersichtlich, dass das T-Allel beispielsweise im asiatischen Raum häufiger vertreten ist, als bei den Europäern, wohingegen es bei den Westafrikanern und Afroamerikanern in geringerer Anzahl anzutreffen ist.

Tabelle 6-1: Hapmap-Frequenz des MAGI-1-Polymorphismus rs9880851

Bevölkerungsgruppe	C-Allel	T-Allel
Europäer (CEU)	25,7%	74,3%
Asiaten (HCB)	4,7%	95,3%
Asiaten (JPT)	12,8%	87,2%
Westafrikaner (YRI)	33,3%	66,5%
Afroamerikaner (ASW)	28,6%	71,4%
Großraum München	30,8%	69,2%

Abkürzungen: **CEU**: Einwohner Utahs mit Nord- und Westeuropäischen Vorfahren, **HCB**: Han Chinesen aus Peking (China), **JPT**: Japaner aus Tokio (Japan), **YRI**: Yoruba aus Ibadan (Nigeria), **ASW**: Südwest-Amerikaner mit afrikanischer Abstammung

Bei dem SNP rs2868865 zeigt Tabelle 6-2 hinsichtlich des C-Allels geringer ausgeprägte Abweichungen von der Zahl der Europäer. Hier kommt das C-Allel im Vergleich zu den anderen Populationen bei den Europäern etwas seltener vor.

Tabelle 6-2: Hapmap-Frequenz des MAGI-2-Polymorphismus rs2868865

Bevölkerungsgruppe	C-Allel	T-Allel
Europäer (CEU)	84,1%	15,9%
Asiaten (HCB)	87,2%	12,8%
Asiaten (JPT)	91,3%	8,7%
Westafrikaner (YRI)	91,2%	8,8%
Afroamerikaner (ASW)	86,7%	13,3%
Großraum München	81,7%	18,3%

Hinsichtlich der Allelverteilung für den Polymorphismus rs1230661 wird anhand der Tabelle 6-3 deutlich, dass das C-Allel bei den Han Chinesen und Japanern seltener anzutreffen ist, als bei der europäischen Bevölkerung. Umgekehrt verhält es sich bei den Westafrikanern und Afroamerikanern. Hier ist das C-Allel oft vertreten.

Tabelle 6-3: Hapmap-Frequenz des MAGI-3-Polymorphismus rs 1230661

Bevölkerungsgruppe	C-Allel	T-Allel
Europäer (CEU)	77,4%	22,6%
Asiaten (HCB)	33,7%	66,3%
Asiaten (JPT)	43,6%	56,4%
Westafrikaner (YRI)	100%	0%
Afroamerikaner (ASW)	95,9%	4,1%
Großraum München	76,0%	24,0%

Bei Vergleich der CEU-Werte aller drei Tabellen mit denen im Großraum München ist erkennbar, dass die Hapmap-Gruppierung CEU aufgrund ihrer europäischen Abstammung am ehesten dem hier vorliegenden Probandenkollektiv entspricht.

Hingegen zeigt die zahlenmäßige Abweichung zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen deutlich, dass die ethnische Abstammung der Probanden als wichtiges Einflussmerkmal betrachtet werden muss, da die Allel- und Genotypfrequenzen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen signifikant variieren können. Daher müssen differierende Untersuchungsergebnisse auf Art und Zusammensetzung des Studienkollektivs genau geprüft werden, um Fehlerquellen ausfindig zu machen und zutreffende Ergebnisse zu erhalten.

6.2.2 Rekrutierung und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden in die Untersuchung 1229 Probanden einbezogen, von denen 45,7% männlich und 54,3% weiblich waren. Alle Teilnehmer kamen aus dem Großraum München waren deutschstämmig (bis einschließlich 3. Grades), volljährig (18-65 Jahre) und wurden per Zufallsprinzip durch eine schriftliche Einladung auf die Studie aufmerksam gemacht.

Probanden, die an neuropsychiatrischen Erkrankungen litten oder Verwandte mit derartigen Krankheiten hatten, konnten in der Untersuchung nicht berücksichtigt werden, da eine Beeinflussung der kognitiven Leistungen durch diese Erkrankungen ausgeschlossen werden musste. Daher fand das Auswahlverfahren der gesunden Probanden in dieser Studie mithilfe eines mehrstufigen *Screenings* statt. Zur Beurteilung der Diagnose wurde das Strukturierte Klinische Interview (SKID I und II), das Family History Assessment Module (FHAM) und das Leibziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) angewandt. Zudem fand eine körperliche Untersuchung statt, um neurologische Erkrankungen mit Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten, wie beispielsweise Parkinson, ausschließen zu können.

Mittels *Screening* wurde das Probandenkollektiv hinsichtlich Alkoholabusus, Medikamentenmissbrauch und Drogenkonsum selektiert. Ziel war es, eine Probandengruppe zusammenzustellen, welche nach aktuellen Diagnosestandards psychologisch und neurologisch als gesund einzustufen war. Da die Befragung und Untersuchung der Studienteilnehmer durch verschiedene Testleiter stattfand, muss trotz intensiver Schulung auf möglicherweise subjektiv differierende Einschätzungen der interviewenden Personen hingewiesen werden. Daher können generell die durch Assoziationsstudien gewonnenen Resultate bei inkonsequenter Anwendung der Ausschlusskriterien durch die rekrutierende Person und Abweichungen beim klinischen Diagnoseverfahren mit einem Bias versehen sein.

Durch die oben genannten Befragungshilfsmittel wie SKID, FHAM und LEBI wurde versucht, diesen Effekt so niedrig wie möglich zu halten.

Mithilfe eines Anamnesebogens wurden Schulbildung und beruflicher Werdegang als Kovariablen berücksichtigt. Die Richtigkeit der Anamneseerhebung bezüglich der Krankheitsgeschichte des Probanden selbst und vor allem der seiner Familienangehörigen hängt dabei stark von dessen Angaben und Wissen ab. Vor allem Suchtprobleme und gesellschaftlich stigmatisierte Leiden werden trotz Datenschutzzusicherung und Schweigepflicht eher ungern mitgeteilt.

6.2.3 Methodik

Die Intelligenztestung erfolgte anhand der Durchführung des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene in seiner Revision von 1991 (HAWIE-R). Der HAWIE-R dient der Bestimmung von g , dem Faktor der allgemeinen Intelligenz g (Tewes 1994). Daneben stellen Verbal- und Handlungs-IQ gute Richtwerte für die kristalline bzw. fluide Intelligenz dar (Duncan et al. 1995). Anhand der im HAWIE enthaltenen 11 Subtests bzw. deren Ergebnisse (Rohpunktwerte) wurde der Gesamt-IQ, der Handlungs- und Verbal-IQ unter Anwendung einer alterskategorisch unterteilten Umrechnungstabelle des Testhandbuchs berechnet. Hierbei ist zu beachten, dass das Alter der Testperson die Studienergebnisse beeinflussen kann. Veränderungen der kognitiven Funktionen aufgrund des Alters sind individuell sehr unterschiedlich und von diversen Faktoren wie gesundheitlichem und psychologischem Zustand, wie auch der Umwelt und dem Lebensstil abhängig (Glisky 2007). Bei jungen und alten, erwachsenen Studienteilnehmern, die dem gleichen kognitiven Test unterzogen wurden, wurde mithilfe bildgebender Verfahren innerhalb von Studien verschiedene Areale aktivierter Gehirnstrukturen dargestellt (Grady et al. 2002). Der Intelligenztest HAWIE-R bezieht sich auf eine Altersspanne von 16-74 Jahren, wobei das Alter nur bei der Rohpunktauswertung der Untertests einkalkuliert wird. Für den Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ ist dies nicht notwendig. Für die hier durchgeführte Studie wurden Personen zwischen 18 und 79 Jahren untersucht, wobei Testpersonen, die älter als 60 Jahre waren zusätzlich mit dem MMST-Test in Bezug auf kognitive Einschränkungen untersucht wurden. Mithilfe normierter Tabellen können die Leistungen eines Studienteilnehmers mit denen von Probanden der gleichen Alterskategorie verglichen werden.

Auch Schulbildung und Geschlecht wurden als Kovariablen bei der Statistik berücksichtigt. Tests zur Messung der Intelligenz, wie z. B. der HAWIE-R, sind nicht geschlechtsabhängig konstruiert, d.h. Aufgaben, die zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht unterscheiden, nicht in die Testbatterie miteinbezogen werden (Amelang und Bartussek 2006).

Die Tatsache, dass eine mangelnde Teststärke die Reliabilität beeinflussen könnte, stellt bei Assoziationsstudien oftmals ein Problem dar. Um Typ-1-Fehler auszugrenzen, erfordert das Studiendesign eine ausgedehnte Stichprobengröße. Nur mit einer großen Anzahl von Stichproben sind kleine Effektgrößen messbar. Um genetische Einflüsse mit $< 1\%$ Varianz zu finden, sind gemäß Power-Kalkulationen ca. 1000 Probanden notwendig (Hattersley und McCarthy 2005, Wüst und de Geus 2011). Da in die Stichprobe der

hier durchgeführten Untersuchung 1229 Studienteilnehmer aufgenommen wurden, können die Studienresultate als reliabel betrachtet werden. Es ist jedoch zu erwähnen, dass zur Validierung der hier gewonnenen Ergebnisse, eine Replikationsstichprobe notwendig ist. Der in der Regel ca. 120 Minuten andauernde Test wurde dabei mit jedem Probanden separat im Einzelgespräch zwischen Proband und Interviewer durchlaufen, da eine Durchführung in Gruppen nicht möglich ist (Rauchfleisch 2001). Um äußere Störfaktoren so gering wie möglich zu halten erfolgte die Durchführung des Tests ausschließlich in ruhiger Atmosphäre in den Räumen der Psychiatrischen Klinik der Universität München. Aufgrund der hohen Probandenanzahl wurde das Kollektiv auf mehrere Testleiter aufgeteilt, die zuvor intensiv für das Interview geschult, sowie mit den Anweisungen des Testhandbuchs vertraut waren und von der Studienleitung geprüft worden waren. Trotzdem ist darauf hinzuweisen, dass diverse Einflussfaktoren, wie z. B. Tageszeit, Ermüdung von Proband oder Testleiter, Prüfungsangst und Nervosität oder nachlassende Motivation des Studienteilnehmers, sowohl die Durchführung als auch die Testresultate beeinflussen können. Auch ist ein bestimmter Spielraum beim Ermessen der Punktevergabe für einzelne Untertests beim Interviewer vorhanden, so dass die Ergebnisse eines Probanden bei unterschiedlichen Testleitern nicht immer identisch ausfallen. Dies ist vor allem in vielen Tests des Verbalteils (alle außer Zahlennachsprechen und Rechnerisches Denken) aufgrund der offenen Fragen oftmals der Fall. Dabei richtete sich die Vergabe der Punkte nach der subjektiven Einschätzung des Interviewers bezüglich der Antwort-Qualität des Probanden. Da derartige Aspekte nur schwer zu kontrollieren sind, sollten sie bei abweichenden Studienergebnissen immer berücksichtigt werden.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die drei Polymorphismen rs9880851, rs2868865 und rs1230661 der MAGI-Gene 1-3 hinsichtlich einer möglichen Assoziation zur Intelligenz (Anwendung des HAWIE-R) zu untersuchen.

Alle drei SNPs sind in einer Intronregion im jeweiligen MAGI-Gen lokalisiert. Der Polymorphismus rs9880851 befindet sich auf Chromosom 3 an Position 65579591 (MAGI-1), während die SNPs rs2868865 an Position 77624210 auf Chromosom 7 (MAGI-2) und rs1230661 an Position 113987113 auf Chromosom 1 (MAGI-3) zu finden sind. Alle drei SNPs bewirken im jeweiligen Gen einen Austausch der Basen Cytosin und Thymin, wobei Cytosin durch Thymin ersetzt wird. Aufgrund der Lage dieser drei

SNPs in der jeweiligen Intronregion ist eine mögliche funktionelle Konsequenz unklar, da es zu keinem Aminosäureaustausch kommen kann. Somit ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass diese SNPs posttranskriptionelle Veränderungen hervorrufen, sehr gering. Hinweise auf funktionelle Auswirkungen könnten die SNPs dennoch liefern, wenn sie zusammen mit einem funktionellen SNP im Kopplungsungleichgewicht stehen, das heisst auf dem gleichen LD-Block liegen. Der SNP rs9880851 befindet sich in MAGI-1 auf einem 12kb umfassenden Block, zusammen mit 6 anderen SNPs. Während der MAGI-2 Polymorphismus rs2868865 zusammen mit 20 anderen SNPs auf einem 22kb umfassenden LD-Block lokalisiert ist, befindet sich der SNP rs1230661 in MAGI-3 gemeinsam mit 50 anderen Polymorphismen auf einem 111kb großen Block (Hapmap 2012).

Weitere Möglichkeiten der SNPs Einfluss auf Phänotypen zu nehmen, wäre beispielsweise die Einwirkung auf regulatorische Sequenzen. Dies könnte zu Effekten hinsichtlich einer veränderten Regulation der Transkription, des alternativen Spleißens, der Polyadenylierung der mRNA oder der mRNA-Stabilität führen. Diese Mechanismen besitzen Einfluss auf die Stabilität der mRNA und damit auf die Expression des Proteins sowie dessen Umsatzrate und können somit bei fehlerhafter Regulation auch den Phänotyp beeinflussen.

Alle 3 untersuchten Polymorphismen wurden hinsichtlich einer Assoziation mit Leistungen im HAWIE-R (Verbal-, Handlungs-, Gesamt-IQ und Rohwerte der 11 Untertests) überprüft. Hierzu wurden die Genotyp- und Allelfrequenzen separat ausgewertet.

Bei dem Polymorphismus rs9880851 wurde bei der Allelverteilung ein Haupteffekt und bei der Genotypverteilung ein Trend zu einem Haupteffekt auf kognitive Fähigkeiten festgestellt. Das T-Allel zeigte in einem Test des Verbalteils und in 2 Tests des Handlungsteils die besseren Resultate. Während es beim Test Zahlennachsprechen (Verbalteil) und beim Zahlen-Symbol-Test (Handlungsteil) signifikant mit besseren Leistungen assoziiert war, wurde beim Mosaiktest (Handlungsteil) ein Trend gefunden. Signifikante Resultate wurden beim Subtest Figurenlegen (Handlungsteil) mit besseren Leistungen für das C-Allel beobachtet. Untersuchungen des Genotyps zeigten keine signifikanten Ergebnisse für den Gesamt-, Verbal- und Handlung-IQ. T/T-Homozygote schnitten beim Test Zahlennachsprechen des Verbalteils (signifikanter Wert), beim Mosaiktest (Handlungsteil) und Zahlen-Symbol-Test (Handlungsteil) besser als homozygote Träger des C-Allels ab.

Die SNPs rs2868865 in MAGI-2 und rs1230661 in MAGI-3 zeigten in der Auswertung in Bezug auf die Genotypen- und Allelverteilung weder einen Haupteffekt noch signifikante Werte oder Trends.

Die in dieser Studie gewonnen Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es eine Assoziation zwischen dem in MAGI-1 lokalisierten SNP rs9880851 zu bestimmten Aspekten der Intelligenz gibt. Bei den Polymorphismen in den MAGI-Genen 2 und 3 waren keine Elemente zu finden, die auf einen Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten und Intelligenz schließen lassen. Da bisher noch keine vergleichbaren Studien durchgeführt bzw. publiziert wurden, die die vorliegenden Resultate bestätigen könnten, sollten diese Ergebnisse nur als vorläufige Aussage bzw. Annahme gewertet werden.

Die MAGIs (*Maguks with inverted domain structure*) bilden eine Untergruppe der Familie der Membran-assoziierten Guanylat-Kinasen, und gehören somit zu den *Tight Junction*-assoziierten Proteinen, die an der Aufrechterhaltung eines Multiproteinkomplexes an der Membraninnenseite im Bereich des Zell-Zell-Kontaktes beteiligt sind (Laura et al. 2002).

Die MAGI-Proteine werden von MAGI-Genen kodiert, die sich auf Chromosom 3 (MAGI-1), Chromosom 7 (MAGI-2) und Chromosom 1 (MAGI-3) befinden. Die MAGI-1- und 2-Transkripte werden dabei vorwiegend im Gehirn exprimiert (Wood et al. 1998, Laura et al. 2002).

Kennzeichnend ist der besondere strukturelle Aufbau, bestehend aus einer GuK-ähnlichen, 6 PDZ- und 2 WW-Domänen. Aufgrund dessen ist es ihnen möglich, mit diversen Interaktionspartnern zu reagieren und dadurch an regulatorischen Vorgängen der Zellteilung, Zellproliferation und Zellpolarität mitzuwirken.

6.3.1 MAGI-3

Zu MAGI-3 wurden in den bisher publizierten Untersuchungen noch keine Nachweise im Sinne eines positiven oder negativen Einflusses auf kognitive Fähigkeiten erbracht. Auch die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie deuten an, dass der SNP rs1230661 des MAGI-3-Gens keine Effekte auf die Kognition besitzt. Möglich ist jedoch, dass MAGI-3 durch eine Verbindung mit bestimmten Interaktionspartnern kognitive Prozesse beeinflussen könnte. Da der hier untersuchte SNP rs1230661 mit 50 weiteren SNPs

auf einem LD-Block lokalisiert ist (Hapmap 2012), wäre es auch möglich, dass SNPs in anderen LD Blöcken des Gens durchaus Auswirkungen auf kognitive Abläufe besitzen. Um dies zu eruieren, wären weitere Vergleichsstudien notwendig.

6.3.2 MAGI-2

Buxbaum und Kollegen (2008) versuchten eine mögliche Assoziation zwischen dem MAGI-2 Gen und Schizophrenie nachzuweisen und stellten fest, dass die MAGI-Proteine zusammen mit den Interaktionspartnern RPTP-Beta und ERBB4, einem Neu-regulin-Rezeptor, der sowohl genetisch als auch funktionell eine Rolle bei der Schizophrenie-Erkrankung spielt, einen Komplex bildet. Neben vielen anderen SNPs wurden in dieser Untersuchung auch die SNPs rs9880851, rs2868865 und rs1230661 analysiert. Allerdings konnte für diese 3 Polymorphismen anhand der Ergebnisse keine genweite Signifikanz ausgemacht werden (Buxbaum et al. 2008).

In der von Koide und Kollegen (2012) durchgeführten Fall-Kontroll-Untersuchung wurde die Assoziation von SNP-Variationen in MAGI-2 und dem Risiko erhöhter kognitiver Pathologien in der Schizophrenie analysiert. Dazu wurde eine Stichprobe aus der japanischen Bevölkerung analysiert. Mithilfe des *Wisconsin Card Sorting Tests* wurde die Ausführung von Aufgaben von 114 Fällen und 91 Kontrollen bewertet. Die erlangten Resultate deuteten auf eine Assoziation zwischen SNPs im MAGI-2-Locus und gesteigerten kognitiven Defiziten schizophrener Patienten hin (Koide et al. 2012). Es wurden hierzu 2 SNPs lokalisiert, von denen der eine einen signifikanten genotypischen Effekt und der andere eine Tendenz zur Signifikanz aufwies (Koide et al. 2012). Zu den kognitiven Symptomen gehören z.B. eine verminderte Prozessgeschwindigkeit, eine geringere verbale und visuelle Lernfähigkeit und ein verschlechtertes Arbeitsgedächtnis (Koide et al. 2012). Verantwortlich für diese verminderten kognitiven Leistungen innerhalb der Schizophrenie sind unter anderem Beeinträchtigungen der synaptischen Plastizität (Stephan et al. 2009). Zu den dort ansässigen, wichtigsten Komponenten gehören synaptische Gerüstmoleküle wie die MAGUKs (PSD-93 und PSD-95) (Bredt und Nicoll 2003) und die MAGIs (Hirao et al. 1998). Eine Interaktion des gehirnspezifischen MAGI-2/S-SCAM (Yamada et al. 2003) mit NMDA-Rezeptoren an exzitatorischen Synapsen wurde bereits durch Hirao und Kollegen nachgewiesen (Hirao et al. 1998). Das humane MAGI-2 ist ein großes, 1,5Mbps umfassendes Gen, das sich an Chromosomposition 7q21 befindet (Koide et al. 2012). Zuvor durchgeführte CNV-

Untersuchungen registrierten Deletionen innerhalb der Codierung des MAGI-2-Gens bei der Schizophrenie (Walsh et al. 2008). Auch bei der Rekrutierung von AMPA- und NMDA-Glutamatrezeptoren scheint MAGI-2 eine wichtige Rolle zu spielen (Deng et al. 2006). Diesbezüglich wird vermutet, dass das im Bereich glutamaterger Synapsen befindliche MAGI-2 außer mit NMDA-Rezeptoren auch mit Neuroligin 1 und β -Catenin interagieren kann. An GABAergen Synapsen ist es in der Lage mit Neuroligin-2 und β -Dystroglycan (DGC) in Verbindung treten kann. Vermutlich fungiert es sogar als *Link* zwischen DGC und dem Neurexin-Neuroligin-Adhäsionssystem (Sassoe-Pognetto et al. 2011). Koide et al. (2012) vermuten, dass MAGI-2 als Modulator der NMDA-Neurotransmission über die Beeinflussung von NMDA-Signalen auch Effekte hinsichtlich der Kognition haben könnte.

Die Alzheimer Demenz geht mit neurodegenerativen Veränderungen und der Abnahme kognitiver Leistungen einher, die sich als z. B. als Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses äussern (Grady et al. 2001, Hardy und Selkoe 2002, Tarumi und Zhang 2014). Potkin und Kollegen (2009) führten eine Studie zur Identifizierung von Alzheimererisikogenen durch, die an der hippocampalen Atrophie beteiligt sind. Neben dem bereits bekannten Hauptrisikofaktor APOE wurde auch das Gen TOMM40 und 21 weitere Risikogene untersucht, die die Alzheimerentwicklung mitbeeinflussen. Unter diesen Genen, die in Zusammenhang mit der Regulation der Proteindegradation, Apoptose und neuronalem Verlust stehen, befand sich auch das MAGI-2 Gen (Potkin et al. 2009). Diese zellulären Mechanismen sind an der hippocampalen Atrophie beteiligt, die der Alzheimer Erkrankung zugrunde liegt (Potkin et al. 2009). Es wird angenommen, dass MAGI-2 mit Ubiquitinierungsprozessen in Verbindung steht und somit zur Alzheimerentstehung beitragen könnte (Potkin et al. 2009).

Im Gegensatz zu den aufgeführten Untersuchungen konnten die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit keine nennenswerte Assoziation zwischen dem Polymorphismus rs2868865 des MAGI-2-Gens und kognitiven Domänen belegen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass MAGI-2 für Proteine kodiert, die nicht allein für sich bzw. nur sehr geringen Einfluss auf kognitive Vorgänge besitzen und erst bei Anbindung an entsprechende Interaktionspartner bzw. der damit resultierenden Komplexbildung, ein Effekt entsteht. Der SNP rs2868865 befindet sich zusammen mit weiteren SNPs auf einem LD-Block, der 22kb (Hapmap 2012) umfasst. Das Gen enthält jedoch noch weitere LD-Blöcke. Es ist daher möglich, dass in diesen auch ein oder mehrere möglicher-

weise auch funktionelle SNPs zu finden sind, die Effekte auf die synaptische Plastizität und somit auf die Intelligenz besitzen könnten.

6.3.3 MAGI-1

Es besteht laut Wood und Kollegen (1998) die Vermutung, dass sowohl MAGI-2, als auch MAGI-1 zusammen mit Atrophin-1 (ATN-1) bei der Dentatorubralen Pallidolysianen Atrophie (DRPLA) eine Rolle spielen. Diese Erkrankung ist neben Symptomen wie Ataxie, Choreoathetose, Epilepsie auch durch eine Demenz gekennzeichnet (Wood et al. 1998). Hier spielen Ubiquitinierungsprozesse eine Rolle, deren Störung zu einer Erhöhung fehlgefalteter Proteinakkumulationen und Zellzyklusabnormalitäten mit Apoptose führt (Bence et al. 2001). MAGI-2 und MAGI-1 scheinen bei diesen Prozessen eine wichtige Rolle zu spielen (Bence et al. 2001). Dies lässt darauf schließen, dass beide MAGI-Gene an molekularen Prozessen beteiligt sein könnten, die zur Entwicklung der auftretenden Demenz beitragen (Potkin et al. 2009).

Innerhalb der Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigte vor allem der SNP rs9880851 des MAGI-1-Gens u. a. in den Untertests Zahlennachsprechen und Zahlen-Symbol-Test auffällige Werte. Da mit dem Subtest Zahlennachsprechen (Verbalteil) das Arbeitsgedächtnis und Kurzzeitgedächtnis und mit dem Zahlen-Symbol-Test (Handlungsteil) die Konzentrationsfähigkeit geprüft wird, ist es durchaus denkbar, dass MAGI-1 die Entwicklung einer Demenz beeinflusst.

Zu den Interaktionspartnern von MAGI-1 gehört das β -Catenin, mit dem es in Regionen des Gehirns reagiert (Dobrosotskaya und James 2000). Bei β -Catenin handelt es sich um ein Molekül, das im Bereich der Neuronen in gehäufte Form anzutreffen ist. Dort reagiert es mit MAGI-1 und diversen anderen Molekülen, z. B. auch den N-Cadherinen (Uchida et al. 1996, Benson und Tanaka 1998). Dabei kommt die Interaktion zwischen β -Catenin und MAGI-1 durch Verbindung der C-terminale Enden beider Moleküle zustande (Nishimura et al. 2002). Aufgrund der Verbindung zu β -Catenin kann angenommen werden, dass auch MAGI-1 an der Organisation synaptischer Strukturen beteiligt sein könnte (Dobrosotskaya und James 2000).

Es besteht die Vermutung, dass MAGI-1 als *Link* zwischen den Cadherinen und Neurologinen fungiert (Iida et al. 2004). Da Cadherine im Rahmen der synaptischen Plastizität eine wichtige Rolle spielen, wird angenommen, dass auch MAGI-1 durch dessen Asso-

ziation zu den Cadherinen die synaptische Plastizität beeinflusst. MAGI-1 wird laut Yamada und Kollegen (2003) nektinabhängig zu den Cadherin-basierten Adhäsionsseiten in der hippocampalen CA3-Region rekrutiert, wo es mit den Cadherinen in Aktion tritt. Der Hippocampus spielt hinsichtlich des episodischen, deklarativen, kontextuellen, sowie räumlichen Lernens und Gedächtnisses eine bedeutende Rolle (Videbech und Ravnkilde 2004). Vor allem die Schaffer-Kollaterale, die Verbindung zwischen der CA3- und der CA1-Area, ist für die Erforschung molekularer Lernprozesse prädestiniert (Pignatelli et al. 2012). Hier befinden sich spezielle Glutamatrezeptoren (NMDA), die an der Langzeitpotenzierung beteiligt sind (Dudel et al. 2001).

Des Weiteren ist MAGI-1 in der Lage, mit Neuroliginen zu interagieren. Neuroligine gehören zur Gruppe der Zelladhäsionsmoleküle (CAMS) und sind in der Synapsenregion zu finden. Dort sind sie für die Aufrechterhaltung der synaptischen Integrität verantwortlich (Ichtchenko et al. 1995, Bruses 2000). Neuroligin-1 (NRG-1) beeinflusst NMDARs und PSD-95, was in einer Akkumulation dieser beiden Komponenten der postsynaptischen Dichte resultiert (Barrow et al. 2009). Zudem ist es in der Lage, PSD-95 und NMDARs an ausgereifte Synapsen zu binden, wobei die Verbindung aller Komponenten vermutlich durch S-SCAM/MAGI-1 über eine Anheftung an dessen PDZ-Domäne zustande kommt (Barrow et al. 2009). Aufgrund dieser Assoziationen ist es möglich, dass MAGI-1 in indirekter Weise durch molekulare Mechanismen bei der synaptischen Strukturierung und Organisation im Hippocampus beteiligt ist und dessen funktionelle Aspekte hinsichtlich Gedächtnis und Lernprozessen mitbeeinflusst.

Neuroligine stehen zudem auch mit β -Neurexin (NRX) in Verbindung. Diese fungieren als dessen Ligand, sind im Bereich der postsynaptischen Dichte lokalisiert (Song et al. 1999) und induzieren die präsynaptische Entwicklung (Scheiffele et al. 2000, Dean et al. 2003). Untersuchungen von Laumonnier et al. (2004) ergaben, dass Mutationen humaner Neuroligine auch bei Autismus und der mentalen Retardierung von Bedeutung sind. Beide Erkrankungen weisen kognitive Auffälligkeiten auf. Autistisch erkrankte Menschen können beispielsweise einen überdurchschnittlich hohen oder verminderten IQ aufweisen, sich logische Folgen von Routinen besser und schneller merken und im Besitz eines sehr guten visuellen Gedächtnisses sein (Sword 2006). Personen mit mentaler Retardierung zeigen hingegen einen verminderten IQ (≤ 70) und weisen ein nicht dem Alter entsprechendes Verhalten auf (Heinrich und Rost 2012).

Durch Experimente an hippocampalen Neuronen des Rattengehirns wurde eine Interaktion zwischen MAGI-1 und Neuroliginen festgestellt (Iida et al. 2004). Diese Verbin-

dung lässt vermuten, dass auch MAGI-1 an den resultierenden kognitiven Auffälligkeiten dieser beiden Erkrankungen beteiligt sein könnte.

In einer Studie von Emtage und Kollegen (2009) wurde mit Hilfe von *C. elegans* analysiert, wie Erfahrungen die synaptische Plastizität des Verhaltens im Sinne eines Lernprozesses, modulieren können (Emtage et al. 2009). Für den Erhalt der synaptischen Plastizität ist der regulierte AMPAR-Austausch von Bedeutung (Bredt und Nicoll 2003, Malenka 2003). Emtage et al. (2009) stellten fest, dass MAGI-1 mit den AMPAR-Untereinheiten GLR-1 und GLR-2 innerhalb eines mechanosensorischen, glutamatergen Kreislaufts interagiert. Dieser Kreislauf ermöglicht es den Tieren beispielsweise vor Gefahr zu flüchten (Chalfie et al. 1985) und vermittelt Umkehrbewegungen als Antwort auf Berührungssimulationen (Tippen auf die Petrischale oder Streicheln mit einem Haar). Diese Umkehrbewegungen als Reaktion auf die mechanosensorische Stimulation sowie deren Gewöhnungskinetik wurde analysiert (Emtage et al. 2009). Dabei wurde festgestellt, dass sich bereits stimulierte Tiere an die nachfolgende Mechanostimulation schneller gewöhnten (was sich in der Anzahl der rückwärtigen Fortbewegungen messen ließ), als noch nie zuvor stimulierte Tiere. Dies weist darauf hin, dass die Tiere in der Lage sind, sich an die vorangegangenen mechanosensorischen Reize zu erinnern, aus den Erfahrungen zu lernen und ihr Verhalten dementsprechend zu adaptieren (Giles et al. 2006). Emtage und Kollegen (2009) wiesen nach, dass vor allem für diese gewöhnungskinetischen Veränderungen im Sinne eines Lernprozesses MAGI-1L (eine spezifische Isoform von MAGI-1), GLR-1 und GLR-2 erforderlich sind. Stetak und Kollegen (2009) untersuchten molekulare Mechanismen die die Fähigkeit des assoziativen Lernens und die Gedächtniskonsolidierung beeinflussen. Hierbei analysierten sie anhand von *C. elegans* Verhaltensdefekte (*C. elegans* enthielt dabei eine *magi-1*-Mutation), indem sie unterschiedliche sensorische Stimuli wie Temperatur, olfaktorische und gustatorische Einflüsse in Assoziation mit Nahrungsentzug stellten. Es wurden spezifische Neurone identifiziert, die die MAGI-1-Funktion hinsichtlich diverser Aspekte des assoziativen Lernens und der Gedächtnismodulation erforderten. RIA-Interneurone und MAGI-1 sind für diese Lern-Assoziation durch Signalweiterleitung von Bedeutung. Auch bei der effizienten Gedächtniskonsolidierung stellte sich die zusätzliche Expression von MAGI-1 in glutamatergen AVA-, AVD- und eventuell auch AVE-Interneuronen als essentiell heraus. MAGI-1 gehört durch dessen Fähigkeit Clusterbildungen von iGluRs an den Synapsen zu steuern, zu den Schlüsselkomponenten dieser Prozesse (Stetak et al. 2009).

Auch die Ergebnisse dieser Dissertation deuten auf Effekte von MAGI-1 auf die Kognition hin. Bei den Untersuchungen des Polymorphismus rs9880851 des MAGI-1-Gens waren im Bereich des HAWIE-Untertests Zahlennachsprechen des Verbalteils und bei den Tests Mosaiktest, Figurenlegen und Zahlen-Symbol-Test des Handlungsteils Einflüsse nachweisbar. Es scheint somit, dass das MAGI-1-Gen an kognitiven Prozessen im Rahmen des wahrnehmungsgebundenen Denkens, des Arbeitsgedächtnisses und der Verarbeitungsgeschwindigkeit involviert ist.

Da der Polymorphismus rs9880851 des MAGI-1-Gens in der Auswertung der Genotyp- und Allelfrequenzen signifikante Werte bzw. Trends zu Signifikanzen in einigen Subtests des Verbal- und des Handlungsteils zeigte, besteht Grund zu der Annahme, dass MAGI-1 durchaus an Lernprozessen bzw. kognitiven Leistungen beteiligt sein könnte. Beim Subtest Zahlennachsprechen beispielsweise steht die Bewertung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses im Vordergrund, während die Untertests Figurenlegen und Mosaiktest das wahrnehmungsgebundene logische Denken untersuchen. Der Zahlen-Symbol-Test prüft im Rahmen der Verarbeitungsgeschwindigkeit die Konzentrationsleistung. Diese von MAGI-1 beeinflussten Komponenten spielen bei Lernprozessen und der Intelligenz eine wichtige Rolle. Da der SNP rs9880851 mit 6 weiteren SNPs auf einem 12kb großen LD-Block zu finden ist (Hapmap 2012), ist es auch im Falle von MAGI-1 möglich, dass weitere SNPs existieren, die allein oder gemeinsam Lernvorgänge beeinflussen. Denkbar wäre auch, dass der MAGI-1-Effekt auf diese Prozesse durch Komplexbildung mit anderen Molekülen potenziert wird. Die Effektstärke bzw. die Größe des Einflusses dieses MAGI-Gens sind jedoch noch unklar.

Da hinsichtlich der 3 MAGI-Gene und deren Einfluss auf die Kognition noch keine Vergleichsstudien durchgeführt wurden, wären weitere Untersuchungen nützlich, um das Ausmaß ihrer direkten oder indirekten Beteiligung an kognitiven Abläufen besser zu verstehen.

6.4 Ausblick

Zahlreiche Studien belegen, dass bei der Entwicklung und Ausprägung des komplexen Phänotyps der Intelligenz nicht nur Umwelteinflüsse sondern auch maßgeblich eine Vielzahl von Genen und deren Polymorphismen mitwirken. In vielen Untersuchungen konnte bisher gezeigt werden, dass genetische Variationen einzelner Gene mit den durch Intelligenztest gewonnenen Ergebnissen assoziiert sind. Genetische Untersuchun-

gen ermöglichen die Analyse genetischer Variationen zwischen unterschiedlichen Individuen auf nicht zufällige Abhängigkeiten (Signifikanz). Durch derartige Analysen von SNPs können einzelne humane Gene und eventuelle Einflüsse dieser Gene auf Erkrankungen oder besondere Phänotypen untersucht werden, ohne eine komplette Sequenzierung durchlaufen zu müssen. Trotzdem sind viele Aspekte hinsichtlich Identifikation, Bedeutung und Einfluss der Kandidatengene und ihrer genetischen Variationen noch nicht geklärt, so dass weiterhin ein großer Bedarf an wissenschaftlicher Forschung besteht.

In der hier vorliegenden Arbeit sollte die Assoziation zwischen den Polymorphismen rs9880851, rs2868865 und rs1230661 der MAGI-Gene 1-3 und Intelligenz analysiert werden. Nach Auswertung der Ergebnisse dieser Studie ließ sich nur für den MAGI-1-SNP rs9880851 ein derartiger Zusammenhang feststellen.

Weitere Untersuchungsergebnisse bezüglich einer Verbindung dieser SNPs zur Intelligenz und Kognition, vor allem mithilfe eines ähnlichen Studienmodells, wären wünschenswert, da bisher noch keine weiteren Untersuchungen als Vergleichsstudien existieren, um die Aussage der hier gewonnenen Resultate zu bekräftigen. Zudem sollte der Fokus auf weitere Tests gelegt werden, die zu einer erweiterten Analyse der signifikanten Subphänotypen beitragen könnten. Der Wechsler-Gedächtnis-Test-Revidierte Fassung (WMS-R), bestehend aus 14 Untereinheiten wäre dabei hilfreich (Wechsler 1987), die signifikanten, kognitiven Teilbereiche nochmals zu überprüfen. Interessant wären beispielsweise die Untertests „Figurales Gedächtnis“, „Visuelle Wiedergabe“ und „Zahlenspanne“. Beim „n-back-Test“ (Coppola 1999) wird ähnlich wie beim „Zahlennachsprechen“ das Arbeitsgedächtnis untersucht. Hierbei steht die simultane Aufnahme neuer und das Abrufen bestehender Informationen im Vordergrund. Ergebnisse des „Mosaiktest“ und des Subtests „Figurenlegen“ könnten des Weiteren durch den Wisconsin Card Sorting Test (WCST) erweitert (Heaton 2002) und genauer untersucht werden da hier das abstrakte Denken, das Entwickeln von Strategien und planvolles Handeln eine wichtige Rolle spielen. Eine weitere Möglichkeit wäre auch der Nonverbale Lerntest (Sturm und Willmes 1999), bei welchem Lernleistungen nach der Wiedererkennungsmethode analysiert werden. Neben diesen Untersuchungen wäre es zudem von Vorteil, größere Stichproben zu verwenden und weitere SNPs, wie auch *tag* SNPs miteinzubeziehen, um die Wirkungen von MAGI-1 zu bestätigen, bzw. MAGI-2 und MAGI-3 ausschließen zu können. Auch funktionelle Untersuchungen sollten, im Falle der Bestätigung einer Assoziation des SNPs beispielsweise in Bezug auf Änderung der mRNA, der Proteinexpression, oder – struktur, durchgeführt werden.

7 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung/Fachbegriff	Erklärung
A	Adenin
ACCN3	Amilorid-sensitives Cation Channel 3
ADNI	Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative
AIP	Atrophin 1 Interacting Proteines
AJ	Adherens Junction
AKT1	Serin/Threonin-Protein-Kinase
AL-Puffer	Aluminium-Puffer
Anova	Analysis of Variance
APOE	Apolipoprotein E
Arg	Arginin
ATN1	Atrophin 1
BDNF	Brain-Derived-Neurotrophic Factor
Beta1AR	Beta1-Adrenergic Receptor
bp	Basenpaare
C	Cytosin
CACNB	Calcium Channel beta subunit
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CAMS	Zelladhäsionsmoleküle
CARMA	Caspase Recruitment Domain
cDNA	complementary DNA
C. elegans	Caenorhabditis elegans (Fadenwurm)
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
Crb	Crumbs
Cys	Cystein
DaPKC	Drosophila atypical PKC
DISC	Disrupted in schizophrenia
DGC	Dystroglycan
df	Freiheitsgrade
DLG	Disc Large

Abkürzung/Fachbegriff	Erklärung
Dlt	Disc lost
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphate
Drosophila	Taufliege
DRPLA	Dentorubrale Pallidolysiale Atrophie
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorder (Fourth Edition) der American Psychiatric Association
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ERBB4	V-erb-a erythroblastic leukaemia viral oncogene homolog 4
ERK	Extracellular signal-regulated protein-kinase
Faktor g	general intelligence
Faktor s	specific inteligenz
FHAM	Family History Assessment Module
FSGS	Fokale Segmentale Glomerulusklerose
G	Guanin
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
gc	kristalline Intelligenz
gDNA	genomische DNA
gf	fluide Intelligenz
g-Faktor	Faktor der allgemeinen Intelligenz
gf (h)	übergeordnete Intelligenz
GJ	Gap Junction
Guk-Domäne	Guanylatkinaseähnliche-Domäne
GYPC	Glycophorin c
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HAWIE-III	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-III
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision
HCL	Salzsäure
IQ	Intelligenzquotient
JAM	Junctional Adherens Molecule
JNK	c-Jun-N-Terminal Kinase

Abkürzung/Fachbegriff	Erklärung
kB	Kilobasen
KIF16B	Kinesin family member 16B
k: m	Spatial and motor abilities
LD	Linkage Disequilibrium
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungs-Inventar
Lgl	Lethal Giant Larvae
LPA2	Lysophosphatische Säuren
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
MAGI	Membrane Associated Guanylate Kinase Inverted
MAGUK	Membrane Associated Guanylate Kinase
MALDI-TOF	Matrix assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight
MANOVA	Multiple Analysis of Variance
MBps	Megabasenpaare
Met	Methionin
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MMST	Mini-Mental-State-Test
mRNA	messenger RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
NRG	Neuroigin
N-Terminus	Amino-Ende
NRX	Neurexin
p	(probabilty) Signifikanz
PAX5	Paired box 5
PCP	Planar cell polarity
PCR	Polymerasekettenreaktion
PDZ	PSD-95, Dlg, ZO-1
pH	Potentia hydrogenii
Primer	DNA-Oligonukleotide
PTEN	Phosphatidylinositol-3, 4, 5-Trisphosphat-3-Phosphatase
PRNP	Prion Protein
PTPRB	Protein Tyrosin Phosphatase Rezeptor Type B

Abkürzung/Fachbegriff	Erklärung
q (Chromosom)	(queue) langer Arm eines Chromosoms
r	Reliabilität
RhoA	Ras homolog gene family member A
rpm	Rounds per minute
RNA	Ribonukleinsäure
RPTP-Beta	Phosphotyrosin-Phosphatase-Rezeptor Beta
RXRA	Retinoid X Receptor Alpha
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
Scrib	Scribble
SD	Standardabweichung
Sdt	Stardust
Ser	Serin
SH3	Src-Homologie
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV-Achse I
SKID II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV-Achse II
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPSS	Statistical Package for Social Science
SSADH	Succinate Semialdehyde Dehydrogenase
T	Thymin
TE	Tris-EDTA-Puffer
TJ	Tight Junction
TOMM40	Translocase of outer mitochondrial membrane 40
Val	Valin
v: ed	Verbal educational
WW	Domain with 2 conserved Trp(W) residues
WAIS	Wechsler-Adult-Intelligence Scale
WAIS-III	Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-III
WAIS-R	Wechsler-Adult-Intelligence-Scale, Revision
WBIS	Wechsler-Bellevue-Intelligence-Scale
WBS	Williams-Beuren-Syndrome
ZNS	Zentralnervensystem
ZO 1, 2, 3	Zonula Occludens 1, 2, 3

Abkürzung/Fachbegriff	Erklärung
ZONAB	Zonula Occludens binding protein
µl	Mikroliter
µs	Mikrosekunden

8 Literaturverzeichnis

- Amelang, M., & Bartussek, D., Ed. (1990). Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung. Stuttgart, Berlin, Köln, Kohlhammer.
- Amelang, M., & Bartussek, D., Ed. (2006). Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung. Stuttgart, Berlin, Köln, Kohlhammer.
- Anderson, J. R., Ed. (1992). Rules of the mind., Hillsdale: Erlbaum.
- Bachmann, R., F., R., J. Schloesser, Gould, T., D., Manji, H., K. (2005). "Mood stabilizers target cellular plasticity and resilience cascades: implications for the development of novel therapeutics." Mol Neurobiol 32(2): 173-202.
- Baddeley, A., D., Ed. (1987). Working memory. Oxford, Oxford University Press.
- Balda, M., S., González- Mariscal, L., Contreras, R., G., Marcias- Silva, M., Torres-Marquez, M., E., Garcia- Sáinz, J., A., Ceredijio, M. (1991). "Assembly and sealing of tight junctions: possible participation of G- Proteins, phospholipase C, protein kinase C and Calmodulin." J Membr Biol 122 (3): 193-202.
- Balda, M., & Matter, S., K. (2000). "The tight junction protein ZO-1 and an interacting transcription factor regulate ErbB-2 expression." EMBO J 19(9): 2024-2033.
- Barrow, S. L., J. R. Constable, Clark, E., El- Sabeawy, F., McAllister, A., K., Washbourne, P. (2009). "Neurologin1: a cell adhesion molecule that recruits PSD-95 and NMDA receptors by distinct mechanisms during synaptogenesis." Neural Dev 4: 17.
- Baum, B., & Georgiou, M. (2011). "Dynamics of adherens junctions in epithelial establishment, maintenance, and remodeling." J Cell Biol 192(6): 907- 917.
- Bednarczyk, J., & Lukasiuk, K. (2011). "Tight Junction in Neurological diseases." Acta Neurobiol 71: 393- 408.
- Bence, N., F., Sampat, P., M., Kopito, R., R. (2001). "Impairment of the ubiquitin proteasome system by protein aggregation." Science 292: 1552- 1555.
- Benson, D., L., & Tanaka, H. (1998). "N- Cadherin redistribution during synaptogenesis in hippocampal neurons." J Neurosci 18: 6892- 6904.
- Benyamin, B., Pourcain, B., S., T., Davis, O. S., Davies, G., Hansell, N., K., Kirkpatrick, R., M., Brian, M- J., A., Cents, R., A., M., Franic, S., Miller, M., B., Haworth, C., M., A., Meaburn, E., Price, T., S., Evans, D., M., Timpson, N., Kemp, J., Ring, S., McArdle, W., Medland, S., E., Yang, J., Harris, S., E., Liewald, D., C., Scheet, P., Xiao, X., Hudziak, J., J., de Gens, E., J., C.,

- Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Jaddoe, V., W., V., Starr, J., M., Verhulst, F., C., Pennell, C., Tiemeier, H., Jacano, W., G., Palmer, L., J., Montgomery, G., W., Martin, N., G., Boosma, D., I., Posthuma, D., McGue, M., Wright, M., J., Davey Smith, G., Deray, I., J., Plomin, R., Visscher, P., M. (2013). "Childhood Intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FBNP1L " Molecular Psychiatry.
- Bhat, M. A., S. Izaddoost, Lu, Y., Cho, K., O., Bellen, H., J. (1999). "Discs Lost, a novel multi-PDZ domain protein, establishes and maintains epithelial polarity." Cell 96(6): 833-845.
- Bilder, D., Li, M., Perrimon, N. (2000). "Cooperative regulation of cell polarity and growth by Drosophila tumor suppressors." Science 289(5476): 113-116.
- Binet, A., & Simon, T. (1905). "Methodes nouvelles pour le diagnostic du nouveau intellectuel des anormaux." Année psychologique 11: 191- 244.
- Biogps (2012). "GeneReport MAGI2". www.biogps.org. Zugriff am 13.03.2012.
- Blöink, R., Ed. (2006). Die Struktur der Intelligenz im Hamburg- Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. HAWIE- III: Ein Beitrag zur Konstruktvalidität. Hamburg: Dr. Kovac.
- Blurton- Jones, M., & Laferla, F., M. (2006). "Pathways by which Abeta facilitates tau pathology." Curr Alzheimer Res 3: 437- 448.
- Böddeker, I., & Ziegler, A. (2000). "Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengenen." Deutsche medizinische Wochenschrift 125: 810- 815.
- Boes, A. D., Grafft, A., H., Joshi, C., Chuang, N., A., Nopoulos, P., Anderson, S., W. (2011). "Behavioral effects of congenital ventromedial prefrontal cortex malformation." BMC Neurol 11: 151.
- Boomsma, D., I., Ed. (1993). Current status and future prospects in twin studies of the development of cognitive abilities, infancy to old age. In T. J. Bouchard and P. Propping (eds.),Twins as a tool of behavioral genetics. Chichester, Wiley & Sons.
- Boring, E. G. (1923). "Intelligence as the test tests it." New Republic 6: 35- 37.
- Bossinger, O., Klebes, A., Segbert, C., Theres, C., Knust, E. (2001). "Zonula adherens formation in Caenorhabditis elegans requires dlg-1, the homologue of the Drosophila gene discs large." Dev Biol 230(1): 29-42.
- Bouchard, T., J. (1998). "Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities." Humbiol 70: 279.
- Bouchard, T., J., Lykken, D., T., McGue, M., Segal, N., I., Tellegen, A. (1990). "Source of human psychological differences: The Minnesota Study of Twins Reared Apart." Science 250 (4978): 223- 228.

- Bredt, D., S., & Nicoll, R., A. (2003). "AMPA receptor trafficking at excitatory synapses." Neuron 40: 361- 379.
- Brocke, B., & Beauducel, A., Ed. (2001). nz als Konstrukt. In: Perspektiven der Intelligenzforschung, Stern& Guthke (Hrsg.) Lengerich: Pabst.
- Brockie, P., J., Madsen, D., M., Zheng, Y., Mellem, J., Maricq, A., V. (2001). "Differential expression of glutamate receptor subunits in the nervous system of *Caenorhabditis elegans* and their regulation by the homodomain protein UNC-42." J Neurosci 21: 1510- 1522.
- Bruses, J., L. (2000). "Cadherin- mediated adhesion at the interneuronal synapse." Cell Biol 12: 593- 597.
- Buhot, M., C., Martin, S., Segu, L. (2000). "Role of serotonin in memory impairment." Ann Med 32 (3): 210- 221.
- Buxbaum, J. D., Georgieva, L., Young, J., J., Plescia, C., Kojiwara, Y., Jiang, Y., Moskvina, V., Norton, N., Peirce, T., Williams, H., Craddock, N., J., Carroll, L., Corfas, G., Davis, K., L., Owen, M., J., Harroch, S., Sakurai, T., O'Donovan, M., C. (2008). "Molecular dissection of NRG1-ERBB4 signaling implicates PTPRZ1 as a potential schizophrenia susceptibility gene." Mol Psychiatry 13(2): 162-172.
- Camins, A., Pallas, M., Silvestre, J., S. (2008). "Apoptotic mechanisms involved in neurodegenerative diseases:experimental and therapeutic approaches." Methods Find Exp Clin Pharmacol 30: 43- 65.
- Cardon, L., R., & Palmer, L., J., (2003). "Population stratification and spurious allelic association." The Lancet 361: 598- 604.
- Carroll, L., S., & Owen, M., J. (2009). "Genetic overlap between autism, schizophrenia and bipolar disorder." Genome Med 1(10): 102.
- Casselli, R., J., Reiman, E., M., Osborne, D., Hentz, J., G., Baxter, L., C., Hernandez J., L., Alexander, G., G. (2004). "Longitudinal changes in cognition and behaviour in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele." Neurology 62: 1990- 1995.
- Cattel, R. B. (1963). "Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment." Journal of Educational Psychology 54: 1- 23.
- Chalfie, M., Sulston, J., E., White, J., E., Southgate, E., Thomson, J., N., Brenner, S. (1985). "The neuronal circuit for touch sensitivity in *Caenorhabditis elegans*." J Neurosci 5: 956- 964.
- Chan- Ying Zheng, S., Gail, K., Horak, M., Petralia, Ronald, S. (2011). "MAGUKs, Synaptic Development and Synaptic plasticity." Neuroscientist 17 (5): 493- 512.
- Chang, H., C., & Rongo, C. (2005). "Cytosolic tail sequences and subunit interactions are critical for synaptic localization of glutamate receptors." J Cell Sci 118: 1945- 1956.

- Chen, J., Lipska, B., K., Halim, N., Ma, Q., D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B., S., Hyde, T., M., Hermann, M., M., Agud, J., Egan, M., F., Kleinmann, J., E., Weinberger, D., R. (2004). "Functional analysis of genetic variation in catechol- o- methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, enzyme activity in postmortem human brain." Am J Hum Genet 75(807- 821).
- Cichon, S., Schumacher, J., Müller, D., J., Hürter, M., Windemuth, C., Strauch, K., Hemmer, S., Schulze, T., G., Schmidt- Wolf, G., Albus, M., Borrmann-Hassenbach, M., Franzek, E., Lanczik, M., Fritze, J., Kreiner, R., Reuner, U., Weigelt, B., Minges, J., Lichtermann, D., Lerer, B., Kanyas, K., Baur, M., P., Wienker, T., F., Maier, W., Rietschel, M., Propping, P., Nöthen, M., M. (2001). "A genome screen for genes predisposing to bipolar affective disorder detects a new susceptibility locus on 8q." Hum Mol Genet 10(25): 2933-2944.
- Cohen, J. (1952). "Factors underlying Wechsler-Bellevue performance of three neuropsychiatric groups." J Abnorm Psychol 47(2 Suppl.): 359-365.
- Conrad, W., Ed. (1983). Intelligenzdiagnostik. Göttingen, Toronto, Zürich, In Michel, L. (Hrsg.) Intelligenz und Leistungsdiagnostik, Hofgrete Verlag für Psychologie.
- Consortium, T. I. S. (2008). "Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia." Nature 455: 237- 241.
- Consortium, T. I. S. (2009). "Common polygenetic variation contributes to risk of Schizophrenia and bipolar disorder." Nature 460: 748- 752.
- Coppola, R. (1999). "Working Memory Test V1.06.1." Clinical Brain Disorder Branch, NIMH; Bethesda.
- Davies, G., Tenesa, A., Payton, A., Yang, J., Harris, S., E., Liewald, D. (2011). "Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic." Mol Psychiatry 16: 996- 1005.
- Davis, L. J., Hamlett, I. C., Reitan, R. M. (1966). "Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem- solving and experiential backgrounds of retardates." PerceptMotorSkills 22: 499- 505.
- de Lara Lopez, C., Jaitovich- Groisman, I., Cruceanu, C., Mamdani, F., Lebel, V., Yerko, V., Beck, A., Young, L., T., Rouleau, G., Grof, P., Alda, M., Turecki, G. (2010). "Implication of synapse- related genes in bipolar disorder by linkage and gene expression analyses." Int J Neuropsychopharmacol 13: 1397- 1410.
- de Mendoza, A., Suga, H., Ruiz- Trillo, I. (2010). "Evolution of the MAGUK protein gene family in premetazoan lineages." BMC Evol Biol 10: 93.
- De Mille, M., M., C., Kidd, J., R., Ruggeri, V., Palmatier, M., A., Goldman, D., Odunsi, A., Okonofua, F., Grigorenko Eeal (2002). "Population variation in linkage disequilibrium across the COMT gene considering promoter region and coding region variation." HumGenet 111: 521- 537.

- Dean, C., Scholl, E., G., Choli, J., DeMaria, S., Berger, J., Isacoff, E., Scheiffele, P. (2003). "Neurexin mediates the assembly of presynaptic terminal." Nat. Neurosci 6: 708- 716.
- Deary, I., J., Spinath, F., M., Bates, T., C. (2006). "Genetics of intelligence." Eur J Hum Genet 14: 690-700.
- Deng, F., Price, M., G., Davis, C., F., Mori, M., Burgess, D., L. (2006). "Stargazin and other transmembrane AMPA receptor regulating proteins interact with synaptic scaffolding protein MAGI- 2 in brain." J Neurosci 26: 7875- 7884.
- DeQuervain, D., J., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Wollmer, M., A., Hock, C., Nitsch, R., M., Papassotiropoulos, A. (2003). "A functional genetic variation of the 5- HT2A receptor affects in human memory." Nat Neurosci 6 (11): 1141-1142.
- Devlin, B., Daniels, M., Roeder, K. (1997). "The heritability of IQ." Nature 388: 468-471.
- Dobrosotskaya, I., Guy, R., K., James, G., L. (1997). "MAGI-1, a membrane-associated guanylate kinase with a unique arrangement of protein-protein interaction domains." J Biol Chem 272(50): 31589-31597.
- Dobrosotskaya, I., Y., & James, G., L. (2000). "MAGI-1 interacts with beta-catenin and is associated with cell-cell adhesion structures." Biochem Biophys Res Commun 270(3): 903-909.
- Doe, C., Q., & Bowerman, B. (2001). "Asymmetric cell division: fly neuroblast meets worm zygote." Curr Opin Cell Biol 13(1): 68-75.
- Doppelt, J., E., & Wallace, W., L. (1955). "Standardization of the Wechsler adult intelligence scale for older persons." J Abnorm Psychol 51(2): 312-330.
- Dudel, J., Menzel, R., Schmidt, R., F., Ed. (2001). Neurowissenschaft: Vom Molekül zur Kognition. Berlin, Heidelberg, New York, Springer- Verlag.
- Duncan, J., Burgess, P., Emslie, H. (1995). "Fluid intelligence after frontal lobe lesions." Neuropsychologica 33(261- 268).
- Durand, D., Pampillo, M., Caruso, C., Lasaga, M. (2008). "Role of metabotropic, glutamate receptors in the control of neuroendocrine function." Neuropharmacology 55: 577- 583.
- Egan, M., F., Goldberg, T., E., Kolachana, B., S., Callicott, J., H., Mazzanti, C., M., Straub, R., E., Goldman, D., Weinberger, D., R. (2001). "Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia." Proc Natl Acad Sci U S A 98 (12): 6917- 6922.
- Egan, M., F., Goldberg, T., E., Weinberger, D., R., Straub, R., E., Yakub, I., Callicott, J., H., Hariri, A., R., Mattay, V., S., Bertolino, A., Hyde, T., M., Shannon-Weickert, C., Akil, M., Crook, J., Vakkalanka, R., K., Balkisson, R., Gibbs, R.,

- A., Kleinman, J., E. (2004). "Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia." Proc Natl Acad Sci U S A 101: 12604-12609.
- Emtage, L., Chang, H., Tiver, R., Rongo, C. (2009). "MAGI-1 modulates AMPA receptor synaptic localization and behavioral plasticity in response to prior experience." PLoS One 4(2): e4613.
- Engle, R., W., Tuholski, S., W., Laughlin, J., E., Conway, A., R., A. (1999). "Working memory, short-term memory and general fluid intelligence: a latent variable approach." J Exp Psychol Gen 128 (3): 309- 331.
- Etain, B., Mathieu, F., Rietschel, M., Maier, W., Albus, M., McKeon, P., Roche, S., Kealey, C., Blackwood, D., Muir, W., Bellivier, F., Henry, C., Dina, C., Gallina, S., Gurling, H., Malafosse, A., Preisig, M., Ferrero, F., Cichon, S., Schumacher, J., Ohlraun, S., Bormann- Hassenbach, M., Propping, P., Abou Jamra, R., Schulze, T., G., Marusic, A., Dernovsek, Z., M., Giros, B., Bourgeron, T., Lemaître, A., Bacq, D., Betard, C., Charon, C., Nöthen, M., M., Lathrop, M., Leboyer, M. (2006). "Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early-onset proband: supportive evidence for linkage at 3p14." Mol Psychiatry 11(7): 685-694.
- Farlow, M., R., He, Y., Xu, J., Lane, R., Charles, H., C. (2004). "Impact of APOE in mild cognitive impairment." Neurology 63: 1898- 1901.
- Fay, E., & Stumpf, H., Ed. (1999). Intelligenzdaten. Psychologische Diagnostik. Weinheim, Psychologie Verlags Union.
- Folstein, M., F., Folstein, S., E., McHugh, P., R. (1975). "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res 12(3): 189-198.
- Förstl, H., Hautzinger, M., Roth, G., H., Ed. (2006). Neurobiologie psychischer Störungen. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- Furth, H., G., & Milgram, N., A. (1965). "Verbal factors in performance on WISC similarities." J Clin Psychol 21: 424- 427.
- Gabriel, S., Ziangra, L., Tabbana, D. (2009). "SNP genotyping using the Sequenom MassARRAY iPLEX platform." Human Genetics 60 (2.12): 1- 2
- Genecards (2011). MAGI1 Gene. www.genecards.org/carddisp.pl?gene=MAGI1. (2011). Zugriff am 14.07.2011.
- Genecards (2011). "MAGI2 Gene". www.genecards.org/carddisp.pl?gene=MAGI2. (2011). Zugriff am 14.07.2011.
- Genecards (2011). "MAGI3 Gene". www.genecards.org/carddisp.pl?gene=MAGI3. (2011). Zugriff am 14.07.2011.

- Giles, A., C., Rose, J., K., Rankin, C., H. (2006). "Investigations of learning and memory in *Caenorhabditis elegans*." Int Rev Neurobiol 69: 37- 71.
- Glisky, E., L., Ed. (2007). Changes in Cognitive function in Human Aging. Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms., Boca Raton (FL): CRC Press.
- Gottardi, C. J., Arpin, M., Fanning, A., S., Louvard, D. (1996). "The junction-associated protein, zonula occludens-1, localizes to the nucleus before the maturation and during the remodeling of cell-cell contacts." Proc Natl Acad Sci U S A 93(20): 10779-10784.
- Gottfredson, L. S. (1997). "Why g matters: The complexity of everyday life." Intelligence 24: 79- 132.
- Grady, C., L., Furey, M., L., Pietrini, P., Horowitz, B., Rapoport, S., I. (2001). "Altered brain functional connectivity and impaired short- term memory in Alzheimer's disease." Brain 124(Pt.4): 739- 56
- Grady, C., L., Bernstein, L., J., Beig, S., Siegenthaler, A.,L. (2002). "The effects of encoding task on age- related differences in the functional neuroanatomy of face memory." Psychol Aging 17: 7.
- Gray, J., R., & Thompson, P., M. (2004). "Neurobiology of Intelligence: Science and Ethics." Nature Reviews 5: 471- 482.
- Greenwood, P., M., & Parasuraman, R. (2003). "Normal genetic variation, cognition, and aging." Behav Cogn Neurosci Rev 2(4): 278-306.
- Groffman, K., J., Ed. (1964). Die Entwicklung der Intelligenzmessung In: Heiss R. (Hrsg.). Handbuch der Psychologie in 12 Bänden. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe.
- Guilford, J., P., Ed. (1967). The nature of human intelligence. New York, MacGraw Hill.
- Hardy, J., & Selkoe, D., J. (2002). " Review: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to theapeutics." Science 297(5580): 353- 6
- Harris, S., E., & Deary, I., J. (2011). "The genetics of cognitive ability and cognitive ageing in healthy older people." Trends in Cognitive Sciences 15(9): 388- 394.
- Hart, A., C., Sims, S., Kaplan, J., M. (1995). "Synaptic code for sensory modalities revealed by *C. elegans* GLR- 1 glutamate receptor." Nature 378: 82- 85.
- Hattersley, A., T., & McCarthy, M., I. (2005). "What makes a good association study?" The Lancet 366(9493): 1315- 1323.
- Heaton, R., K., Ed. (2002). Wisconsin Card Sorting Test; Comp. Version 4- Research edition. Florida, Psychological Assessment Resources.

- Heinrich, U., & Rost, I. (2012). "Mentale Retardierung, Entwicklungsstörung (Übersicht)." <http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=303>. Zugriff am 27.06.2012.
- Herzfeld, H., D. (1994). "WST- Wortschatztest. Karl- Heinz Schmidt und Peter Metzler." Diagnostica 40 (3): 293- 297.
- Hilger, E., & Kasper S. (2002). "Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie." Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 3: 17- 22.
- Hills, T., Brockie, P., J., Maricq, A., V. (2004). "Dopamine and glutamate control area-restricted search behavior in *Caenorhabditis elegans*." J Neurosci 24: 1217-1225.
- Hirao, K., Hata, Y., Ide, N., Takeuchi, M., Irie, M., Yao, I., Deguchi, M., Toyoda, A., Sudhof, T., C., Takai, Y. (1998). "A novel multiple PDZ domain- containing molecule interacting with the N- methyl- D- aspartate receptors and neuronal cell adhesion molecules." J Biol Chem 273: 21105- 21110.
- Hung, A., Y., & Sheng, M. (2002). "PDZ domains: structural modules for protein complex assembly." J Biol Chem 277(8): 5699-5702.
- Ichtchenko, K., Hata, Y., Nguyen, T., Ullrich, B., Missler, M., Moomaw, C., Sudhof, T., C. (1995). "Neurologin 1: a splice site- specific ligand for beta- neurexin." Cell 81: 435- 443.
- Ide, N., Hata, Y., Nishioka, H., Hirao, K., Yao, I., Deguchi, M., Mizoguchi, A., Nishimori, H., Tokino, T., Nakamura, Y., Takai, Y. (1999). "Localization of membrane- associated guanylate kinase (MAGI)-1/BAI- associated protein (BAP) 1 at tight junctions of epithel cells." Oncogene 18: 7810- 7815.
- Iida, J., Hirabayashi, S., Sato, Y., Hata, Y. (2004). "Synaptic scaffolding molecule is involved in the synaptic clustering of neuroligin." Mol Cell Neurosci 27: 497-508.
- Iida, J., Ishizaki, H., Okamoto- Tanaka, M., Kawata, A., Sumita, K., Ohgake, S., Sato, Y., Yorifuji, H., Nukina, N., Ohashi, K., Mizuno, K., Tsutumi, T., Mizoguchi, A., Miyoshi, J., Takai, Y., Hata, Y. (2007). "Synaptic scaffolding molecule alpha is a scaffold to mediate N-methyl-D-aspartate receptor- dependent RhoA activation in dendrites." Mol Cell Biol 27: 4388- 405
- Ikeda, M., Aleksic, B., Kinoshita, Y., Okochi, T., Kawashima K., Kushima, I., Ito, Y., Nakamura, Y., Kishi, T., Okumura, T., Fukuo, Y., Williams, H., J., Hamshire, M., L., Ivanov, D., Inada, T., Suzuki, M., Hashimoto, R., Ujike, H., Takeda, M., Graddock, N., Kaibuchi, K., Owen, M., J., Ozaki, N., O'Donovan, M., C., Iwata, N. (2011). "Genome- wide association study of schizophrenia in a Japanese population." Biol Psychiatry 69: 472- 478.
- Ingason, A., Rujescu, D., Cichon, S., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Pietiläinen, O., P., Buizer- Voskamp, J., E., Strengman, E., Francks, C., Muglia, P., Gylfasen,

- A., Gustafsson, O., Olason, P., Steinberg, S., Hansen, T., Jakobsen, K., D., Rasmussen, H., B., Giegling, I., Möller, H., J., Hartmann, A., Crombie, C., Fraser, G., Walker, N., Lonnquist, J., Suvisarii, J., Tuulio- Henriksson, A., Brannon, E., Kiemeney, L., A., Franke, B., Murray, R., Vassos, E., Ruggeri, M., Djurovic, S., Andreasson, O., A., Zhang, Z., Werge, T., Ophoff, R., A.; Group Investigators, Rietschel, M., Nöthen, M., M., Petursson, H., Stefansson, H., Peltonen, L., Collier, D., Stefansson, K., St Clair, D., M. (2011). "Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia." Mol Psychiatry 16(1): 17-25.
- Itoh, M., Furuse, M., Morita, K., Kubota, K., Saitou, M., Tsukita, S. (1999). "Direct binding of three tight- junction associated MAGUKs ZO1, ZO2, and ZO3, with the COOH- termini of claudins." Journal of cell biology 13: 1351- 1363.
- Jäger, A., O. (1984). "Intelligenzstrukturforschung: Konkurrierende Modell, neue Entwicklungen, Perspektiven." Psychologische Rundschau 25: 21- 35.
- Jessenberger, V., & Jentsch, S. (2002). "Deadly encounter: ubiquitin meets apoptosis." Nat Rev Mol Cell Biol 3: 112- 121.
- Karlsson, R., Graae, L., Lekman, M., Wang, D., Favis, R., Axelsson, T., Galter, D., Belin, A., C., Paddock, S. (2012). "MAGI1 Copy Number Variation in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia." Biol Psychiatry 71(10): 922-930.
- Kaufman, A., S., & Lichtenberger, E. O., Ed. (1999). Essentials of WAIS- III assesment. New York, John Wiley& Sons.
- Kim, E., Naisbitt, S., Hsueh, Y., Rao, A., Rothschild, A., Craig, A., Sheng, M. (1997). "GKAP, a Novel Synaptic Protein That Interacts with the Guanylate- Kinase- like- Domain of the PSD 95/SAP 90 Family of Channel Clustering Molecules." J Cell Biol 136 (3): 669- 678.
- Kim, S., & Misra, A. (2007). "SNP genotyping: technologies and biomedical applications." Annu Rev Biomed Eng 9: 289-320.
- Kirov, G., Gumus, D., Chen, W., Norton, N., Georgieva, L., Sari, M., O'Donovan, M., C., Erdogan, F., Owen, M., J., Ropers, H., H., Ullmann, R. (2008). "Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia." Hum Mol Genet 17(3): 458-465.
- Knust, E., & Bossinger, O. (2002). "Composition and formation of intercellular junctions in epithelial cells." Science 298(5600): 1955-1959.
- Knust, E., Tepass, U., Wodarz, A. (1993). "Crumbs and stardust, two genes of Drosophila required for the development of epithelial cell polarity." Dev Suppl: 261-268.
- Koechlin, E., Ody, C., Kouneiher, F. (2003). "The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex." Science 302(5648): 1181-1185.

- Koide, T., Banno, M., Branko, A., Yamashita, S., Kikuchi, T., Kohmura, K., Adachi, Y., Kawano, N., Kushima, I., Nakamura, Y., Okada, T., Ikeda, M., Ohi, K., Hashimoto, R., Inada, T., Ujike, H., Iidaka, T., Suzuki, M., Takeda, M., Iwata, N., Ozaki, N. (2012). "Common Variants in MAGI- 2 Gene Are Associated with Increased Risk for Cognitive Impairment in Schizophrenic Patients." PLoS One 7(5): e36836.
- Köppen, M., Simske, J., S., Sims, P., A., Firestein, B., L., Hall, D., H., Radice, A., D., Rongo, C., Hardin, J., D. (2001). "Cooperative regulation of AJM-1 controls junctional integrity in *Caenorhabditis elegans* epithelia." Nat Cell Biol 3(11): 983-991.
- Kranjec, C., & Banks, L. (2011). "A systematic analysis of human papillomavirus (HPV) E6 PDZ substrates identifies MAGI-1 as a major target of HPV type 16 (HPV-16) and HPV-18 whose loss accompanies disruption of tight junctions." J Virol 85(4): 1757-1764.
- Kuhara, A., & Mori, M. (2006). "Molecular physiology of the neural circuit for calcineurin- dependent associative learning in *Caenorhabditis elegans*." J Neurosci 26: 9355- 9364.
- Laumonnier, F., Bonnet- Brillhault, F., Gomot, M., Blanc, R., David, A., Moizard; M., P., Raynaud, M., Ronce, N., Lemonnier, E., Calvas, P., Laudier, B., Chelly, J., Fryns, J., P., Ropers, H., H., Hamel, B., C., Andres, C., Barthelemy, C., Moriane, C., Briault, S. (2004). "X- linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family." Am. J. Hum. Genet. 74: 552- 557.
- Laura, R. P., Ross, S., Köppen, H., Lasky, L., A. (2002). "MAGI-1: a widely expressed, alternatively spliced tight junction protein." Exp Cell Res 275(2): 155-170.
- LeBlanc, M., Kulle, B., Sundet, K., Agartz, I., Melle, I., Djurovic, S., Frigessi, A., Andreassen, O., A. (2012). "Genome- wide Study identifies PTPRO and WDR72 and FOXQ1- SUMO1P1 interaction associated with neurocognitive function." Journal of Psychiatric Research 46(2): 271- 278.
- Legouis, R., Gansmuller, A., Sookhareea, S., Bosher, J., M., Baillie, D., L., Labouesse, M. (2000). "LET-413 is a basolateral protein required for the assembly of adherens junctions in *Caenorhabditis elegans*." Nat Cell Biol 2(7): 415-422.
- Lichtenstein, P., Yip, B., H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T., D., Sullivan, P., F., Hultman, C., M. (2009). "Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study." Lancet 373(9659): 234-239.
- Löffler, W., Ed. (2000). Langenscheidt Universal- Wörterbuch Latein.
- Loo, S., K., Shtir, C., Doyle, A., E., Mick, E., McGough, J., J., McCracken, J., Biedermann, J., Smalley, S., L., Cantor, R., M., Faraoue, S., V., Nelson, S., F. (2012). "Genome-wide assoziation study of intelligence: additive effects of

- novel brain expressed genes." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 51(4): 432-440.
- Luciano, M., & Wright, M., J. (2006). "Genome- wide scan of IQ finds significant linkage to a quantitative trait locus on 2q." Behav Genet (in press).
- Luissint, A.-C., Artus, C., Glacial, F., Ganeshamoorthy, K., Courand, P.,- O. (2012). "Tight junctions at the blood brain barrier: physiological architecture and disease- associated dysregulation." Fluids Barriers CNS 9(1): 23.
- Lye, M., F., Fanning, A., S., Su, Y., Anderson, J., M., Lavie, A. (2010). "Insights into Regulated Ligand Binding Sites from the structure of ZO- 1 Src Homology 3- Guanylate Kinase Module " The Journal of Biological Chemistry 285: 13907-13917.
- Malenka, R., C. (2003). "Synaptic plasticity and AMPA receptor trafficking." Ann N Y Acad Sci 1003: 1- 11.
- Mancuso, C., Scapagini, G., Curro, D., Giuffrida Stella, A., M., De Marco, C., Butterfield, D., A., Calabrese, V. (2007). "Mitochondrial dysfunction, free radical generation and cellular stress response in neurodegenerative disorders." Front Biosci 12: 1107- 1123.
- Marenco, S., Steele, S., U., Egan, F., M., Goldberg, T., E., Straub, R., E., Sharrief, A., Z., Weinberger, D., R. (2006). "Effect of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on N- acetylaspartate measures in the dorsolateral prefrontal cortex." Am J Psychiatry 163: 740- 742.
- Maricq, A., V., Peckol, E., Driscoll, M., Bergmann, C., I. (1995). "Mechanosensory signalling in *C. elegans* mediated by the GLR- 1 glutamate receptor." Nature 78-81.
- Matarazzo, J. D., Ed. (1982). Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler. Bern, Stuttgart, Wien, Huber.
- Mattson, M., P. (2000). "Apoptosis in neurogenerative disorders." Nat Rev Mol Cell Biol 1: 120- 129.
- McClearn, G., E., Johansson, B., Berg, S., Pedersen, N., L., Ahern, F., Petrill, S., Plomin, R. (1997). "Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old." Science 276: 1560- 1563.
- McMahon, L., Legouis, R., Vonesch, J., L., Labouesse, M. (2001). "Assembly of *C. elegans* apical junctions involves positioning and compaction by LET-413 and protein aggregation by the MAGUK protein DLG-1." J Cell Sci 114(Pt 12): 2265-2277.
- Miyoshi, J., & Takai, Y. (2005). "Molecular perspective on tight- junction assembly and epithelial polarity." Advanced Drug Delivery Reviews 57: 815- 855.

- Muller, H., A., & Wieschaus, E. (1996). "armadillo, bazooka, and stardust are critical for early stages in formation of the zonula adherens and maintenance of the polarized blastoderm epithelium in *Drosophila*." J Cell Biol 134(1): 149-163.
- Neve, R., L., & McPhie, D., L. (2006). "The cell cycle as a therapeutic target for Alzheimer's disease." Pharmacol Ther 111: 99- 113.
- Nicodemus, K., K., & Zhang, F., Ed. (2009). Statistical Methods in Neuropsychiatric Genetics. The Genetics of Cognitive Neuroscience. Cambridge, Massachussets; London, England; The MIT Press.
- Nishimura, W., Iizuka, T., Hirabayashi, S., Tanaka, N., Hata, Y. (2000). "Localization of BAI- associated protein 1/ membrane- associated guanylate kinase- 1 at adherens junctions in normal rat kidney cells; polarized targeting mediated by the carboxy- terminal PDZ- domains." J Cell Physiol 185: 358- 365.
- Nishimura, W., Yao, I., Iida, J., Tanaka, N., Hata, Y. (2002). "Interaction of synaptic scaffolding molecule and Beta -catenin." J Neurosci 22(3): 757-765.
- Pallas, M., & Camins, A. (2006). "Molecular and biochemical features in Alzheimer's disease." Curr. Pharm. Des 12: 4389- 4408.
- Pannasch, U., Derangeon, M., Chever, O., Rouach, N. (2012). "Astroglial gap junctions shape neuronal network activity." Commun Integr Biol 5(3): 248- 254.
- Papassotiropoulos, A., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Garcia, E., Wollmer, M., A., Huynh, K., D., Monsch, A., U., Stähelin, H., B., Hock, C., Nitsch, R., M., DeQuervain, D., J. (2005). "Age- dependent- 2a- receptor polymorphism (His452Tyr) on human memory." Neuroreport 16 (8): 839- 842.
- Paunio, T., Arajärvi, R., Terwilliger, J., D., Hiekkalinna, T., Haimi, P., Partonen, T., Lönnqvist, J., Peltonen, L., Varilo, T. (2009). "Linkage analysis of schizophrenia controlling for population substructure." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 150B(6): 827-835.
- Pignatelli, M., Vollmayr, B., Richter, S.- H., Middei, S., Matrisciano, F., Molinaro, G., Nasca, C., Battaglia, G., Ammassari- Teule, M., Feligioni, M., Nistico, R., Nicoletti, F., Gass, P. (2012). "Enhanced mGlu5- receptor dependent long- term depression at the Schaffer collateral- CA1 synapse of congenitally learned helpless rats." Neuropharmacology.
- Plattner, H., & Hentschel, J., Ed. (2011). Zellbiologie. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag KG.
- Plomin, R., & Craig, I. (2001). "Genetics, environment and cognitive abilities: review and work in progress towards a genome scan for a quantitative trait locus associations using DNA pooling." British Journal of Psychiatry 178: 41- 48.
- Plomin, R., De Fries, J., C., McClearn, G., E., Ed. (1999). Gene, Umwelt und Verhalten. Bern, Hans Huber.

- Plomin, R., & Spinath, F., M. (2004). "Intelligence, genetics, genes and genomics." J Pers. Soc. Psychol. 86(112- 129).
- Posthuma, D., DeGeus, E., J., C., Baaré, W., F., C., Hulshoff Pol, H., E., Kahn, R., S., Boomsma, D., I. (2002). "The association between brain volume and intelligence is of genetic origin." Nat Neurosci 5: 83- 84.
- Posthuma, D., Luciano, M., de Geus, E., J., C., Wright, M., J., Slagboom, P., E., (2005). "A genome wide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p." AmJHumGenet 77: 318- 326.
- Potkin, S. G., Guffanti, G., Lakatos, A., Turner, J., A., Kruggel, F., Fallon, J., H., Saykin, A., J., Orro, A., Lupoli, S., salvi, E., Weiner, M., Macciardi, F.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009). "Hippocampal atrophy as a quantitative trait in a genome-wide association study identifying novel susceptibility genes for Alzheimer's disease." PLoS One 4(8): e6501.
- Quiagen, Ed. (2005). QIamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook. Hilden, Firma Quiagen.
- Rapaport, S. R. (1953). "Intellectual deficit in organics and schizophrenics." Journal of Consulting and Clinical Psychology 17: 389- 395.
- Rauchfleisch, U., Ed. (2001). Hamburg- Wechsler- Intelligenztest für Erwachsene , Revision 1991 (Tewes, 1994), In: Kinderpsychologische Tests: Ein Kompendium für Kinderärzte. Stuttgart, Georg- Thieme Verlag.
- Reader, S., M., Hager, Y., Laland, K., W. (2011). "The evolution of primate general and cultural intelligence." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 366(1567): 1017- 1027.
- Reynolds, C., A., Jansson, M., Gatz, M., Pedersen, M., L. (2006). "Longitudinal change in memory performance associated with HTR2A polymorphism." Neurobiol Aging 27 (1): 150- 154.
- Rice, J. P., Reich, T., Bucholz, K., K., Neuman, R., J., Fishman, R., Rochberg, N., Hesselbrock, V., M., Nurnberger, J., I., Jr., Schuckit, M., A., Begleiter, H. (1995). "Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence." Alcohol Clin Exp Res 19(4): 1018-1023.
- Richter, V., & Guthke, J., Ed. (1996). Leibziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI). Göttingen, Hogrefe.
- Roh, M. H., Makarova, O., Liu, C., J., Shin, K., Lee, S., Laurinec, S., Goyal, M., Wiggins, R., Margolis, B. (2002). "The Maguk protein, Pals1, functions as an adapter, linking mammalian homologues of Crumbs and Discs Lost." J Cell Biol 157(1): 161-172.
- Roh, M., H., & Margolis, B. (2003). "Composition and function of PDZ protein complexes during cell polarization." Am J Physiol Renal Physiol 285(3): F377- 387.

- Roses, A., D. (1996). "The Alzheimer diseases." Curr Opin Neurobiol 6: 644- 650.
- Roth, E., Oswald, W. D. & Daumenlang, K., Ed. (1972). Intelligenz. Stuttgart, Kohlhammer.
- Rujescu, D., Ingason, A., Cichon, S., Pietiläinen, O., P., Barnes, M., R., Touloupoulou, T., Picchioni, M., Vassos, E., Ettinger, U., Bramon, E., Murray, R., Ruggeri, M., Tosato, S., Bonetto, C., Steinberg, S., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Petursson, H., Gylfason, A., Olason, P., I., Hardarsson, G., Jonsdottir, G., A., Gustafsson, O., Fossdal, R., Giegling, I., Möller, H., J., Hartmann, A., M., Hoffmann, P., Crombie, C., Fraser, G., Walker, N., Lonnqvist, J., Suvisaari, J., Tuulio- Henriksson, A., Djurovic, S., Melle, I., Andreassen, O., A., Hansen, T., Werge, T., Kiemeny, L., A., Franke, B., Veltman, J., Buizer- Voskamp, J., E.; Group Investigators, Sabatti, C., Ophoff, R., A., Rietschel, M., Nöthen, M., M., Stefansson, K., Peltonen, L., St. Clair, D., Stefansson, H., Collier, D., A. (2009). "Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia." Hum Mol Genet 18(5): 988-996.
- Saha, C., Nigam, S., K., Denker, B., M. (2001). "Expanding role of G proteins in tight junction regulation: Galpha(s) stimulates TJ assembly." Biochem Biophys Res Commun 285(2): 250-256.
- Salzmann, D., C., & Fusi, S. (2010). "Emotion, Cognition and Mental State Representation in Amygdala and Prefrontal Cortex." Annu Rev Neurosci 33: 173- 202.
- Sassoe- Pognetto, M., Frola, E., Pregno, G., Briatore, F., Patrizi, A. (2011). "Understanding the molecular diversity of GABAergic synapses." Front Cell Neurosci 5: 4.
- Scheiffele, P., Fan, J., Choih, J., Fetter, R., Serafini, T. (2000). "Neurologin expressed in nonneuronal cells triggers presynaptic development in conatcting axons." Cell 101: 657- 669.
- Schneeberger, E., E., & Lynch, R., D. (2004). "The Tight Junction- a multifunctional complex." Am J Physiol Renal Physiol 285: C 1213- C 1228.
- Schoepp, D., D. (2001). "Unveiling the functions of presynaptic metabotropic glutamate receptors in the central nervous system." J Pharmacol Exp Ther 299: 12- 20.
- Shimohama, S. (2000). "Apoptosis in Alzheimer's disease- an update." Apoptosis 5: 9-16.
- Song, J., Y., Ichtchenko, K., Sudhof, T., C. (1999). "Neurologin is a postsynaptic cell-adhesion molecule of excitatory synapses." Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A. 96: 1100- 1105.
- Spearman, C. (1904). "General intelligence, objectively determined and measured." American Journal of Psychology 15: 201- 293.

- Spinath, F., M., Harlaar, N., Ronald, A., Plomin, R. (2004). "Substantial genetic influence on mild mental impairment in early childhood." Am J Ment Retard 109: 34- 43.
- Stephan, K., E., Friston, K., J., Frith, C., D. (2009). "Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self- monitoring." Schizophr Bull 35: 509- 527.
- Stern, W., Ed. (1911). Intelligenzproblem und Schule. Leipzig, Teubner.
- Sternberg, R. J., Ed. (1985). Beyond IQ: A triarchic theory of human intelligence. New York, Cambridge, Cambridge University Press.
- Stetak, A., Hörndli, F., Mariq, A., Van den Heuvel, S., Hajnal, A. (2009). "Neuron-Specific Regulation of Associative Learning and Memory by MAGI- 1 in *C. elegans*." PLoS ONE 4(e6019).
- Stevenson, B., R., & Keon, B., H. (1998). "The tight junction: morphology to molecules." Annual Reviews of Cellular Development Biology 14: 89- 109.
- Sturm, W., & Willmes, K., Ed. (1999). Verbaler und Nonverbaler Lerntest (VLT/NVLT). Göttingen: Hogrefe.
- Sundet, J., M., Eriksen, W., Tambs, K., (2008). "Intelligence Correlations Between Brothers Decrease With Increasing Age Difference; Evidence for Shared Environmental Effects in Young Adults." Psychological Science 19: 843- 847.
- Sword, L. (2006). "Ich denke in Bildern, du lehrst in Worten: Hochbegabte visuell-räumliche Lerntypen". www.autismus-kultur.de. Zugriff am 18.01.2013.
- Tarumi, T., & Zhang, R. (2014). "Cerebral hemodynamics of the aging brain: risk of Alzheimer disease and benefit of aerobic exercise." Front Physiol 5: 6
- Tewes, U., Ed. (1994). HAWIE- R: Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Huber.
- Thomas, D., C., & Witte, J., S. (2002). "Point: Populations stratification: A problem for case- control studies of candidate- gene associations." Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 11: 505- 512.
- Thompson, P., M., Cannon, T., D., Narr, K., L., van Erp, T & Poutanen, V.- P. e. a. (2001). "Genetic influences on brain structure." Nature Neuroscience 4 (12): 1253- 1258.
- Thurstone, L. L., Ed. (1938). Primary mental abilities. Chicago, University of Chicago Press.
- Toga, A., W., & Thompson, P., M. (2005). "Genetics of brain structure and intelligence." AnnuRevNeurosci 28: 1- 23.

- Tsai, S., J., Hong, C., J., Yu, G., Chen, T., J. (2004). "Association study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females." Neuropsychobiology 49 (1): 13- 16.
- Tsukita, S., Katsuno, T., Yamazaki, Y., Umeda, K., Tamura, A. (2009). "Roles of ZO-1 and ZO-2 in establishment of the belt-like adherens and tight junctions with paracellular permselective barrier function." Ann N Y Acad Sci 1165: 44- 52
- Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M., D'Onofrio, B., Gottesman II. (2003). "Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children." Psychol Sci 14 (6): 623- 6
- Uchida, N., Honjo, Y., Johnson, K., R., Wheelock, M., J., Takeichi, M. (1996). "The catenin/ cadherin adhesion system is localized in synaptic junctions bordering transmitter release zones." J Cell Biol 135: 767- 779.
- Uniprot, U., Protein, and Resource. (2011). <http://www.uniprot.org/uniprot/P21964>. Zugriff am 16.5.2011.
- Uniprot (2012). "Q5TCQ9 (MAGI3_HUMAN)". www.uniprot.org. (2012). Zugriff am 15.03.2012.
- Uniprot (2012). "Q86UL8 (MAGI2_HUMAN)". www.uniprot.org. (2012). Zugriff am 13.03.2012.
- Uniprot (2012). "Q96QZ7 (MAGI1_HUMAN)". www.uniprot.org. (2012, 22. 02.2012). Zugriff am 08.03.2012.
- Upadhyaya, S., C., Hegde, A., N. (2007). "Role of the ubiquitin system in Alzheimer's disease." BMC Biochem. 8(Suppl. 1: S12).
- Venken, T., Claes, S., Sluijs, S., Paterson, A., D., van Duijn, C., Adolfsson, R., Del-Favero, J., Van Broeckhoven, C. (2005). "Genomewide scan for affective disorder susceptibility Loci in families of a northern Swedish isolated population." Am J Hum Genet 76(2): 237-248.
- Vernon, P., E., Ed. (1950). The structure of human abilities. London, Methuen.
- Vernon, P., E. (1965). "Ability factors and environmental influences." American Psychologist 20: 723- 733.
- Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). "Hippocampal volume and depression." Am. J. Psychiatry 161: 1957- 1966.
- von Rosenstiel, L., Ed. (1992). Grundlagen der Organisationspsychologie. Stuttgart.
- Walker, S., O., Petrill, S., A., Spinath, F., M., Plomin, R. (2004). "Nature, nurture and academic achievement: a twin study of teacher assessments of 7- year-olds." Br J Educ Psychol 74: 323- 342.

- Walsh, T., McClellan, J., M., McCarthy, S., E., Addington, A., M., Pierce, S., B., Cooper, G., M., Nord, A., S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A., Stray, S., M., Rippey, C., F., Roccanova, P., Makarov, V., Lakshimi, B., Findling, R., L., Sikich, L., Stromberg, T., Merriman, B., Gogtay, N., Butler, P., Eckstrand, K., Noory, L., Gochman, P., Long, R., Chen, Z., Davis, S., Baker, C., Eichler, E., E., Meltzer, P., S., Nelson, S., F., Singleton, A., B., Lee, M., K., Rapaport, J., L., King, M., C., Sebat, J. (2008). "Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia." Science 320: 539-543.
- Wechsler, D., Ed. (1939). The measurement of adult intelligence. Baltimore, Williams & Wilkins.
- Wechsler, D., Ed. (1987). Wechsler Memory Scale- Revised. San Antonio, The Psychological Corporation.
- Wechsler, D., Ed. (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale- III. San Antonio: The Psychological Cooperation.
- Weinert, F., E., & Helmke, A., Ed. (1997). Entwicklung im Grundschulalter. Weinheim, Psychologie Verlags Union.
- Weng, Z., Rickles, R., J., Feng, S., Richard, S., Shaw, A., S., Schreiber, S., L., Brugge, J., S. (1995). "Structure-function analysis of SH3 domains: SH3 binding specificity altered by single amino acid substitutions." Mol Cell Biol 15(10): 5627-5634.
- Wilson, R., S., Bienias, J., L., Berry- Kravis, E., Evans, D., A., Bennett, D., A. (2002). "The apolipoprotein E epsilon 2 allele and decline in episodic memory " JNeurol Neurosurg Psychiatry 73: 627- 677.
- Witelson, S., F., Beresh, H., Kigar, D., L. (2005). "Intelligence and brain size in 100 postmortem brains: sex, lateralization and age factors." Brain, a Journal of Neurology.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Fydrich, T., Ed. (1997). SKID Strukturiertes klinisches Interview für DSM- IV Achse I und II. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe Verlag für Psychiatrie.
- Wodarz, A., Hinz, U., Engelbert, M., Knust, E. (1995). "Expression of crumbs confers apical character on plasma membrane domains of ectodermal epithelia of Drosophila." Cell 82(1): 67-76.
- Wood, J., D., Yuan, J., Margolis, R., L., Colomer, V., Duan, K., Kushi, J., Kaminsky, Z., Kleiderlein, J., J., Sharp, A., H., Ross, C., A. (1998). "Atrophin- 1, the DRPLA gene product, interacts with two families of the WW domain containing proteins." Mol Cell Neurosci 11: 149- 160.
- Wu, Y., Dowbenko, D., Spencer, S., Laura, R., Lee, J., Gu, Q., Lasky, L., A. (2000). "Interaction of the tumor suppressor PTEN/MMAC with a PDZ domain of

- MAGI3, a novel membrane- associated guanylate kinase." J Biol Chem 275: 21477- 21485.
- Wüst, S., & de Geus, E., Ed. (2011). Bedeutung der Genetik für Psychoneuroendokrinologie und Psychoimmunologie. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie (pp. 163- 185). Berlin, Heidelberg, Springer.
- Yamada, A., Irie, K., Deguchi, M., Ohtsuka, T., Takai, Y. (2003). "Nectin- dependent localization of synaptic scaffolding molecule (S- SCAM) at the puncta adherentia junctions formed between the mossy fiber terminals and the dendrites of pyramidal cells in the CA3 area of the mouse hippocampus." Genes Cells 8: 985- 994.
- Zimbardo, P. G., & Gerrig, R. J., Ed. (2004). Psychologie. München, Pearson Studium.
- Zimmermann, I., L., Woo- Sam, J., W., Glasser, A., J. , Ed. (1973). Clinical Interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale. New York, Grune& Stratton.
- Zlokovic, B., V. (2008). "The blood- barrier in health and chronic neurodegenerative disorders." Neuron 57: 178- 201.

9 Danksagung

Bedanken möchte ich bei Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Möller, dem ehemaligen Leiter der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München dafür, dass ich diese Dissertation verwirklichen durfte.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Dan Rujescu für die Erlaubnis zur Mitarbeit als Doktorandin in der Sektion für Molekulare und Klinische Neurobiologie, wie auch Fr. PD Dr. Ina Giegling für die Hilfe und Betreuung bei der schriftlichen Umsetzung dieser Arbeit, für das Korrekturlesen und generell für die Beantwortung der vielen Fragen zu den Probandeninterviews.

Auch bei Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann, Frau Dr. rer. biol. hum. Heike Konnerth und Fr. Dr. rer. biol. hum. Marion Friedl möchte ich mich vielfach für die ständige Betreuung, präzise Einarbeitung und geduldige Beratung während der Studierendurchführung und der schriftlichen Umsetzung, wie auch für das Korrekturlesen und Hilfe bei der Realisierung dieser Doktorarbeit bedanken.

Nicht zu vergessen sind zudem alle anderen Mitarbeiter und Doktoranden der Sektion, wie auch unsere Studienteilnehmer, denen ich hiermit für die Zusammenarbeit und Hilfe während der Durchführung dieser Studie herzlich meinen Dank aussprechen möchte.

Großer Dank gebührt abschließend auch meiner Familie und meinem Freundeskreis für die immer währende mentale Unterstützung in allen Lebensbereichen und unermüdliche Motivierung bei der Entstehung der vorliegenden Arbeit.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Der Einfluss genetischer Polymorphismen in den MAGI- Genen 1- 3 auf kognitive Phänotypen“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Burghausen, 7.1. 2015

Regina Rausch